

UNIVERSITE MONTPELLIER II
Ecole Doctorale 477, SIBAGHE
Systèmes Intégrés en Biologie, Agronomie, Géoscience, Hydrosiences, Environnement

Présenté et soutenu publiquement le **16 décembre 2013** par

Gaëlle NICOLAS

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER II
Filière ESA : Ecosystèmes et Sciences Agronomiques
Spécialité éco-épidémiologie des systèmes complexes

**Diffusion de la fièvre de la Vallée du Rift par les mouvements
de bovins : modélisation de la circulation virale dans un
écosystème tempéré et montagneux, l'exemple de Madagascar**

Sous la co-direction de :

Véronique CHEVALIER, CIRAD, Dép. Environnement et Société – UPR AGIRs, Montpellier, France
Benoît DURAND, ANSES, Laboratoire de Santé Animale – Unité EPI, Maisons-Alfort, France
Didier FONTENILLE, IRD – MIVEGEC, Montpellier, France

Jury :

BOULOY Michèle
EZANNO Pauline, *INRA-Oniris, Nantes, France*
FOURNIE Guillaume, *RVC, Londres, Royaume-Uni*
GILOT-FROMONT Emmanuelle, *VetAgroSup, Lyon, France*
ROGIER Christophe, *Institut Pasteur, Madagascar*
ZELLER Hervé, *ECDC, Stockholm, Suède*

Invitée
Examinateur
Examinateur
Rapporteur
Examinateur
Rapporteur

This thesis is presented and defended in public the **16th of December 2013** by

Gaëlle NICOLAS

DOCTOR OF THE UNIVERSITY MONTPELLIER II

Ecosystem and agronomic science
Speciality eco-epidemiology of complex systems

**Rift Valley fever spreading by cattle movements: modelling of
the viral circulation in a temperate and mountainous
ecosystem of Madagascar**

Co-supervised by:

Dr Véronique CHEVALIER, CIRAD, Department Environment & Society, Animal and Integrated Risk Management Unit, Montpellier, France

Dr Benoît DURAND, ANSES, Animal Health Laboratory – Epidemiology Unit, Maisons-Alfort, France

Dr Didier FONTENILLE, IRD – MIVEGEC, Montpellier, France

Jury members:

BOULOY Michèle,

EZANNO Pauline, INRA-Oniris, Nantes, France

FOURNIE Guillaume, RVC, London, Royaume-Uni

GILOT-FROMONT Emmanuelle, VetAgroSup, Lyon, France

ROGIER Christophe, Pasteur Institute of Madagascar, Madagascar

ZELLER Hervé, ECDC, Stockholm, Sweden

Invited

Examiner

Examiner

Reviewer

Examiner

Reviewer

« Lorsque le coup de tonnerre éclate, il est trop tard pour se boucher les oreilles »
Sun Tzu



© Benoit Durand



© Gaëlle Nicolas

Les travaux présentés ici sont le fruit de trois années de travail partagées entre le terrain et les équipes du CIRAD et de l'ANSES, ou en d'autres termes, entre Madagascar, Montpellier et Maisons-Alfort.

Cette thèse s'intègre dans des investigations de terrain plus larges, réalisées dans le cadre du projet Rift-OI, par plusieurs équipes de scientifiques, à travers les hautes terres de Madagascar. Les différentes enquêtes se sont déroulées entre avril 2009 et décembre 2011, quelles que soit les conditions climatiques (cyclones), politiques (émeutes) et/ou sociales (vols avec agressions), et traduisent l'implication commune des équipes malgaches et françaises. Mon implication sur le terrain aura perduré de mars 2010 à décembre 2011 (stage de Master 2 suivi de la phase de terrain relative à la thèse).

Ce document présente dans un premier temps le contexte scientifique conduisant à s'interroger sur la résurgence de la fièvre de la Vallée du Rift (FVR) dans une zone au contexte climatique à priori peu favorable à la circulation du virus responsable de cette pathologie. A travers l'exposé de l'éco-épidémiologie des maladies émergentes puis des caractéristiques du virus de la fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) et enfin de l'historique des foyers de la FVR dans l'océan indien, nous conduirons le lecteur vers l'énoncé des hypothèses de recherches ayant structuré les travaux de thèse présentés dans ce manuscrit. La suite du document se présente sous forme de chapitres ayant chacun pour objectif de répondre à l'une des questions de recherche. Le dernier chapitre conclut de manière synthétique sur l'ensemble des travaux effectués et résultats obtenus dans le cadre de la thèse et plus largement du projet Rift-OI. La dernière partie discute des apports de notre recherche et de la transposition des résultats obtenus à d'autres contextes que le contexte malgache. Des perspectives à cette étude sont dégagées.



© Gaëlle Nicolas



© Benoit Durand

Publications, Posters, Présentations orales

LES PUBLICATIONS dans des journaux de rang A :

Manuscrit 1 (Chapitre 2, p 47) :

Nicolas G, Durand B, Duboz R, Rakotondravao R, Chevalier V (2013). Description and analysis of cattle trade network in Madagascar highlands: potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus. *Acta Trop.* 126, 19-27.

Manuscrit 2 (Chapitre 1, p 42 : Revue) :

Balenghien T, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Failloux AB, Jean José Nipomichene TN, **Nicolas G**, Rakotoharinome MV, Roger M, Zumbo B (2013). Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the South-West of the Indian Ocean: A review. *Vet Res.* 44 : 78.

Tous les auteurs ont également contribué à la rédaction et sont donc des premiers auteurs. Placement par ordre alphabétique.

Manuscrit 3 (Chapitre 3, p 83) :

Nicolas G, Durand B, Lacote S, Rakotoarimanana TT, Chevalier V, Marianneau P (accepté). A three years serological and virological cattle follow-up in Madagascar highlands suggests a non-classical transmission route of Rift Valley Fever virus. *Am J Trop Med Hyg.*

Manuscrit 4 (Chapitre 3, p 85) :

Nicolas G, Chevalier V, Tantely L, Fontenille D, Durand B (soumis). A spatially explicit metapopulation model and cattle trade analysis allows identifying the key determinants of the recurrent circulation of Rift Valley fever virus in a pilot area of Madagascar highlands. *Inf Gene Evol.*

LES COMMUNICATIONS ORALES lors de congrès:

Vet2011, Antananarivo, 9-11 Novembre 2011

Nicolas G, Durand B, Duboz R, Rakotondravao R, Chevalier V. Description et analyse du réseau commercial des bovins sur les Hautes Terres de Madagascar et rôle dans la diffusion de la Fièvre de la Vallée du Rift. Colloque international de parasitologie/Vet2011, 9-11 Novembre 2011, Antananarivo, Madagascar

SVEPM2013, Madrid, 20-22 Mars 2013

Nicolas G, Durand B, Duboz R, Rakotondravao R, Chevalier V. Specific cattle exchanges practices and vector based transmission shape RVFV circulation in Madagascar highlands. 20-22 March 2013, SVEPM, Madrid, Spain.

Nicolas G, Durand B, Duboz R, Rakotondravao R, Chevalier V. Specific cattle exchanges practices and vector based transmission shape RVFV circulation in Madagascar highlands. *Proceedings SVEPM2013*, 31-42.

14th AITVM, Johannesburg, 25-29 Août 2013

Nicolas G, Chevalier V, Tantely L, Fontenille D, Durand B. Modelling spatial spread of RVFV in a temperate and mountainous area of Madagascar. AITVM, 25-29 August 2013, Johannesburg, South Africa.

LES POSTERS affichés lors de congrès:

SVEPM2012, Glasgow, 28-30 Mars 2012

Nicolas G, Durand B, Duboz R, Rakotondravao R, Chevalier V. Cattle trade network in Madagascar highlands and diffusion of Rift Valley fever virus. 28-30 March 2012, SVEPM, Glasgow, Scotland.

13th ISVEE, Maastricht, 20-24 Août 2012

Nicolas G, Durand B, Duboz R, Rakotondravao R, Chevalier V. Cattle trade network in Madagascar highlands and Rift Valley fever virus circulation. 13th ISVEE, 20-24 August 2012, Maastricht, the Netherlands.

Networks Dynamics, Montpellier, 25-26 Mars 2013

Nicolas G, Durand B, Chevalier V. The influence of specific cattle exchanges networks on the RVFV spread on Madagascar highlands. Networks Dynamics, 25-26 Mars 2013, Montpellier, France.

AG IRD (MIVEGEC), Montpellier, 12 Juillet 2013

Nicolas G, Chevalier V, Fontenille D, Durand B. Modelling spatial spread of RVFV in a temperate and mountainous ecosystem of Madagascar. AG MIVEGEC, 12 July 2013, Montpellier, France.

Epidemics4, Amsterdam, 19-22 Novembre 2013

Nicolas G, Chevalier V, Tantely L, Fontenille D, Durand B. Mechanisms of Maintenance of Rift Valley Fever Virus in a Temperate and Mountainous Ecosystem of Madagascar: Dynamic and Spatial Modelling Based on Empirical Data. Epidemics4, 19-22 November 2013, Amsterdam, The Netherlands.

Sommaire

<i>Publications, Posters, Présentations orales</i>	9
<i>Liste des abréviations</i>	13
TRAVAUX BIBLIOGRAPHIQUE	15
Chapitre 1 : Introduction générale	15
1.1. LES MALADIES EMERGENTES	16
1.2. LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT (FVR)	18
1.2.1. Historique et répartition géographique	18
1.2.2. Le Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (VFVR)	20
<i>1.2.2.1. Les virus de la famille des Bunyaviridae</i>	20
<i>1.2.2.2. Aspects moléculaires du VFVR</i>	20
1.2.3. La Maladie	22
<i>1.2.3.1. Manifestations cliniques</i>	22
<i>1.2.3.2. Impact économique et santé publique</i>	23
1.2.4. Diagnostics de laboratoire	24
1.2.5. Le traitement et la vaccination	25
1.3. ECO-EPIDEMIOLOGIE DE LA FVR	26
1.3.1. Les modes de transmission	26
<i>1.3.1.1. La transmission vectorielle</i>	27
<i>1.3.1.2. La transmission verticale</i>	27
<i>1.3.1.3. La transmission directe</i>	28
1.3.2. Les espèces affectées	28
1.3.3. Les vecteurs du VFVR	29
<i>1.3.3.1. Les espèces compétentes</i>	29
<i>1.3.3.2. L'écologie des principaux vecteurs du VFVR</i>	31
1.3.4. Cycles épidémiologiques et écosystèmes	32
<i>1.3.4.1. Les dambos d'Afrique de l'est (Kenya) et du sud</i>	32
<i>1.3.4.2. Les zones irriguées adjacente à de grands fleuves</i>	34
<i>1.3.4.3. Les mares temporaires des zones arides</i>	35
<i>1.3.4.4. Vers un nouvel écosystème propice au VFVR</i>	36
1.4. MADAGASCAR : LA FVR DANS UN ECOSYSTEME TEMPERE ET MONTAGNEUX	36
1.4.1. Succession d'épidémies	36
1.4.2. L'élevage des ruminants	37
1.4.3. La zone tempérée et montagneuse	38
<i>1.4.3.1. Localisation de la zone d'étude</i>	39
<i>1.4.3.2. Ethnographie de la zone d'étude</i>	40
PROBLEMATIQUE DE LA THESE	55

TRAVAUX DE RECHERCHES	57
Chapitre 2 : Etude de la transmission du VFVR sur les Hautes Terres malgache.....	57
<i>Article paru dans le journal Acta Tropica</i>	
Chapitre 3 : Modélisation de la circulation virale en zone tempérée et montagneuse	73
<i>Articles à paraître dans les journaux: American Journal of Tropical Medicine and Hygiene & Infectious, Genetics and Evolution</i>	
Chapitre 4 : Discussions, conclusions et perspectives.....	121
4.1. DISCUSSION.....	122
4.1.1. Contexte	122
4.1.2. Fonctionnement de l'écosystème tempéré et montagneux	123
4.1.3. Comment approfondir nos conclusions ?.....	125
<i>4.1.3.1. La répétabilité de l'analyse.....</i>	<i>125</i>
<i>4.1.3.2. Les mouvements non commerciaux de bovins.....</i>	<i>126</i>
<i>4.1.3.3. Les apports de l'épidémiologie participative.....</i>	<i>127</i>
4.1.4. Les questions ouvertes	127
<i>4.1.4.1. Persistance du VFVR : des vecteurs et réservoirs autres que moustiques et ruminants</i>	<i>128</i>
<i>4.1.4.2. Une transmission controversée</i>	<i>129</i>
4.1.5. Les limites des travaux	130
<i>4.1.5.1. Les enquêtes</i>	<i>130</i>
<i>4.1.5.2. Validation du modèle</i>	<i>130</i>
<i>4.1.5.3. Zone tampon et pression vectorielle</i>	<i>131</i>
<i>4.1.5.4. Déterministe vs Stochastique</i>	<i>131</i>
4.2. PERSPECTIVES	132
4.2.3. La circulation du VFVR dans le contexte malgache.....	132
4.2.4. Stratégies de contrôle.....	134
<i>Liste des figures</i>	<i>137</i>
<i>Liste des tables.....</i>	<i>137</i>
<i>Liste des Annexes.....</i>	<i>137</i>
<i>Références.....</i>	<i>139</i>
<i>Remerciements.....</i>	<i>149</i>
<i>Annexes.....</i>	<i>157</i>
<i>Abstract.....</i>	<i>162</i>
<i>Résumé.....</i>	<i>162</i>

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
CIRAD	Centre International en recherche agronomique pour le développement
CRVOI	Centre de Recherche et de Veille sur les maladies émergentes dans l'Océan Indien
EID(s)	Maladies infectieuses émergentes (Emerging Infectious Diseases)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ENSO	El Niño-Oscillation Australe (Southern Oscillation en anglais)
ESB	Encéphalopathie spongiforme bovine
FOFIFA-DRZV	Centre national de la recherche appliquée au développement rural -Département de Recherche Zootechnique Vétérinaire
FAO	Food and Agriculture Organisation
FVR	fièvre de la Vallée du Rift
GPS	Global Positioning System
IgG/IgM	Immunoglobuline de classe G ou M
IPM	Institut Pasteur de Madagascar
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NDVI	Normalized Difference Vegetation Index
OIE	Office International des Epizooties (World Organisation for animal Health)
Rift-OI	Epidémiologie de la fièvre de la Vallée du Rift dans l'Océan Indien. <i>Le projet Rift-OI a pour objectif d'évaluer le risque d'introduction de la FVR dans les îles de l'Océan Indien et de proposer des mesures de surveillances adaptées. Ce projet, financé par le CRVOI de la Réunion, a été coordonné par le CIRAD (unité AGIRs)</i>
RNP	complexe ribonucléoprotéique
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SIG	Système d'Information Géographique
TOSV	Virus de Toscane
USD	Dollars américain (US)
VFVR	Virus de la fièvre de la Vallée du Rift

Histoire d'émergence

L'histoire rend compte de nombreux cas d'épidémies ravageuses (grippe espagnole, peste, lèpre, choléra, etc.) apparues comme *par magie* mais ayant causé les plus grands désastres de l'histoire de l'humanité. Incomprises à l'époque, elles étaient bien souvent associées à des punitions divines ou manifestations du diable. Dès l'Antiquité, sacrifices humains et animaux étaient alors adressés aux dieux afin d'obtenir pardon et protection divine. Plus tard, au moyen âge, Juifs et « sorcières » devenus boucs émissaires étaient jugés responsables de ces épidémies meurtrières et devaient alors subir la fureur de leur contemporains. A cette époque, les épidémies de peste noire envahissent l'occident et déciment près de 50% de la population européenne (Naphy&Spicer, 2003). Vitesse de propagation, mise en quarantaine, ensevelissement et crémation de masse des corps laissent place à la peur... Peur de la contagion, du contact, suspensions à l'égard des étrangers alors accusés d'empoisonner les puits... Restées dans la mémoire collective, ces peurs auront traversé les âges. Dans une moindre mesure, nous retrouvons ces mêmes peurs dans des épisodes épidémiques bien plus récents : SIDA dans les années 80, ESB (vache folle) dans les années 90, grippe aviaire et porcine dans les années 2000.



Le triomphe de la mort (1562) de Pieter Bruegel the Elder
Musée du Prado, Madrid, Espagne

Reflet de la menace de mort par peste noire qui plane sur l'Europe médiévale à cette époque. L'artiste aurait été témoin de deux récurrences majeures de peste en 1544 et 1562.

Chapitre 1 : Introduction générale

Les informations présentées dans ce chapitre sont issues d'un travail bibliographique. Ce travail a donné lieu à la publication d'une revue dans le journal « Veterinary Research »

Balenghien T, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Failloux A-B, Jean José Nipomichene TN, **Nicolas G**, Rakotoharinome VM, Roger M and Zumbo B (2013). Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the South-West of the Indian Ocean. *Vet Res.* 44: 78

Tous les auteurs de cette revue ayant également contribué à sa rédaction l'ordre des auteurs suit l'ordre alphabétique.

1.1. LES MALADIES EMERGENTES

L'histoire fait état de nombreuses épidémies (lèpre, peste, choléra, grippe espagnole, etc.) ayant causé de grands désastres. Méconnus jusqu'à une époque récente (Pasteur au 19^{ème} siècle) c'est à travers ces épisodes marquants de notre histoire que les mécanismes de transmission ont peu à peu été mieux compris. Le concept récent de maladie émergente (développé pour la première fois par Charles Nicolle¹) concerne aussi bien les maladies de l'homme que celles des animaux ou des végétaux. Pouvant être d'origines toxique, métabolique ou autre, elles sont la plupart du temps reliées à un agent infectieux. Dans ce dernier cas, une classification en trois catégories a été proposée par Morens et al. (2004) qui distinguent: (i) les nouvelles maladies émergentes qui étaient, par définition, inconnues de l'homme au préalable (ex. SIDA) ; (ii) les maladies ré-émergentes ou résurgentes qui sont des maladies connues au préalable mais dont l'incidence ou l'extension géographique augmentent rapidement (ex. Tuberculose, Influenza) ; et enfin (iii) les maladies émergentes « délibérées », développées et utilisées par l'homme dans un but néfaste (ex. Anthrax aux USA).

Les maladies émergentes concernent le plus généralement la transmission d'un agent infectieux de l'animal à l'homme (Jones et al., 2008) et sont alors dites zoonotiques. L'émergence ou la réémergence des maladies infectieuses, dont le nombre d'événements d'émergence a été multiplié par quatre ces cinquante dernières années, peut être induite par de nombreux facteurs. De manière générale, tout événement pouvant générer une instabilité écologique (diminution de la biodiversité), environnementale (changements climatiques) ou sociale (guerre, pauvreté, intensification des mouvements de population et des échanges) peut favoriser la diffusion ou l'apparition d'une maladie émergente (Black&Nunn, 2009, Jones et al., 2008, Murray&Daszak, 2013, Sindato et al., 2011).

Si la mondialisation est susceptible d'avoir un impact positif sur les systèmes de santé (surveillance, prévention) de nos sociétés, les changements environnementaux qui y sont associés peuvent avoir des effets négatifs sur la santé écologique, économique et publique. La modification des écosystèmes ainsi que la perte de biodiversité associée ont sans doute favorisé la recrudescence du nombre d'événements d'émergence des maladies infectieuses (EIDs pour *Emerging Infectious Disease*) mis en évidence au cours du dernier demi-siècle (Jones et al., 2008). Les changements climatiques induisent des modifications d'ordre écologique (déplacement des isogéothermes vers le nord et en altitude), sociologique et influent à la fois sur les dynamiques de populations d'hôte, de vecteurs et de pathogènes (**Figure 1.1**). Ces modifications favorisent la propagation des pathogènes à l'échelle mondiale (Martin et al., 2008) et sont devenus un important sujet de préoccupation dans l'émergence des EIDs (AFSSA, 2005, DeLaRocque et al., 2008, Linthicum et al., 1999). Les variations de température influant sur les cycles de vie des arthropodes vecteurs, les changements

¹ Bactériologiste français, il écrivait en 1930, au sujet des maladies émergentes : « Il y aura des maladies infectieuses nouvelles... qui apparaîtront comme Minerve apparut, sortie tout armée du cerveau de Jupiter... Pour qu'on la reconnaisse plus vite, il faudrait que l'infection nouvelle soit... douée d'un pouvoir marqué de contagiosité, telle autrefois la syphilis à son débarquement en Europe »

climatiques peuvent aussi influencer l'épidémiologie des maladies à transmission vectorielle (ex. modification de la capacité vectorielle et de la distribution géographique des populations de vecteurs) (Tabachnick, 2009). Par ailleurs, parmi les facteurs d'émergence d'EIDs, seuls quelques-uns sont liés à l'évolution des pathogènes à travers le temps (ex. résistances aux antibiotiques, mutations génétiques) alors que la majorité sont dus à des comportements humains. Facilités par l'amélioration des moyens de transports (ex. bateaux, avions, trains, camions), les échanges commerciaux (animaux et marchandises) et les déplacements humains (ex. regroupements familial, déplacement de réfugiés, tourisms) se sont multipliés. Cette augmentation exponentielle des mouvements, liée à la mondialisation, avec une augmentation des distances parcourues et une réduction des temps de parcours, a sans conteste favorisé la large expansion des maladies (i.e. transport des vecteurs, introduction d'individus infectieux, etc.). Nous ne pouvons que constater l'évolution des interactions entre l'Homme et son environnement au cours du dernier siècle. L'accroissement de la taille de la population humaine a induit une augmentation considérable des besoins en ressources alimentaires ainsi qu'une migration des populations rurales vers les villes. Une modification importante du couvert végétal (i.e. déforestation et fragmentation des forêts), notamment liés à l'utilisation des sols (agriculture) et l'aménagement du territoire, a alors pu être observée (Eurostat, 2010). Cette modification importante du couvert végétal associée à une extension des aires de répartition géographique de l'Homme a induit une augmentation de la possibilité de contacts étroits entre des espèces animales qui sont des hôtes potentiels d'agent infectieux et l'Homme (Jones et al., 2008).

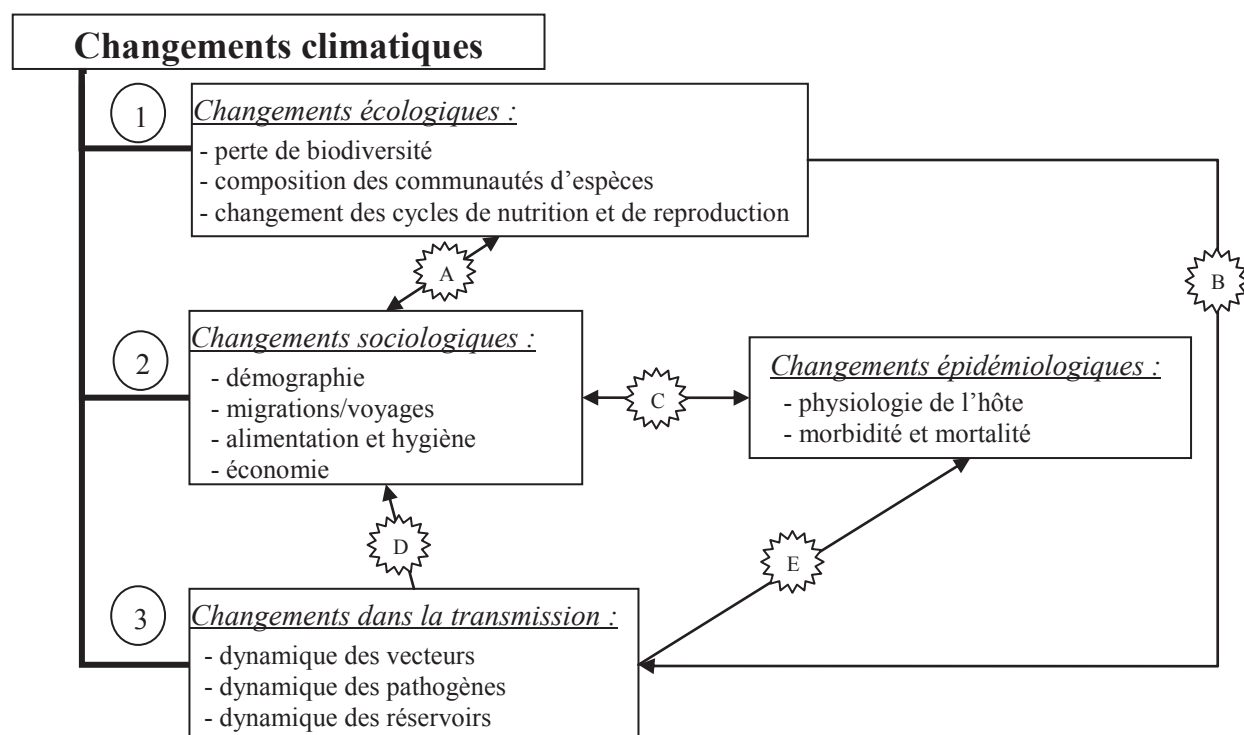


Figure 1.1 : Effets directs (1 à 3) et indirects (A à E) des changements climatiques © d'après AFSSA, 2005

Jones et al. (2008) montrent dans leur étude que, parmi les évènements d'EIDs identifiés entre 1940 et 2004, près de 60% concernaient des zoonoses alors que 23% concernaient des maladies à transmission vectorielle. Ces dernières étaient majoritairement concentrées dans les pays développés de faible latitude où les efforts pour les reporter sont tout aussi faibles. Les EIDs peuvent donc être des maladies zoonotiques ou non, à transmission vectorielle ou non. Les quatre combinaisons sont observées : non zoonotique et vectorielle (ex. fièvre de West Niles), non zoonotique et non vectorielle (ex. fièvre catarrhale ovine), zoonotique et non vectorielle (ex. SRAS). La fièvre de la Vallée du Rift (FVR), de par sa rapidité d'expansion au cours de la dernière décennie, est une maladie zoonotique et vectorielle grave (Pépin et al., 2010) d'actualité, ayant déjà affecté des millions de ruminants ainsi que des dizaines de milliers de personnes depuis que la maladie a été identifiée (Bird et al., 2009).

1.2. LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT (FVR)

1.2.1. Historique et répartition géographique

Isolée pour la première fois en 1930 dans la Vallée du Rift au Kenya (Daubney et al., 1931), le virus de la fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) était initialement confiné dans la zone est-africaine. Toutefois, dès le début des années 50 une large épizootie et de rares cas humains survinrent en Afrique du Sud (Swanepoel et al., 2004). Au cours des décennies suivantes, de nombreuses flambées épizootiques ont périodiquement été reportées au Sud de la bande sahélienne. En 1975, la situation se modifia brutalement. Des cas humains associés à une forte mortalité ainsi que de nombreux cas d'encéphalites furent reportés lors de l'épidémie/épizootie d'Afrique du Sud. En 1977, le VFVR fut détecté pour la première fois au Nord du Sahel, en Egypte (Meegan et al., 1979), où il provoqua une flambée épidémique/épizootique de grande ampleur. Il aura cependant fallu attendre la fin des années 80 pour que le VFVR soit détecté en Afrique de l'Ouest (plus précisément 1987 en Mauritanie et au Sénégal) (Lancelot et al., 1989). En 2000 la maladie fut reportée pour la première fois en dehors du continent africain sur la Péninsule arabique (Ahmad, 2000). Depuis, des foyers ont été détectés depuis le cap de bonne espérance jusqu'au Delta du Nil et sur la péninsule arabique (**Figure 1.2**) et cette zoonose apparaît désormais sur la liste des maladies notifiables à l'OIE. Au cours de ces dernières années, les foyers se sont multipliés (Adam et al., 2010, Archer et al., 2011, El Mamy et al., 2011, Paweska et al., 2010, Sang et al., 2010) et le virus s'est étendu à certaines îles (i.e. Comores et Mayotte) de l'Océan Indien (Andriamandimby et al., 2010, Sissoko et al., 2009).

Hormis le cas de Madagascar où le VFVR fut isolé pour la première fois en 1979, et malgré la multiplication des épizooties sur le continent africain et dans la péninsule arabique, aucun cas clinique ou isolement viral n'a été répertorié dans les îles de l'Océan Indien avant 2007. Il est cependant difficile de savoir si l'absence de détection signe une réelle absence de la maladie où un

manque de surveillance dans la zone avant cette date. Un premier cas humain lié au contact avec un animal infecté fut confirmé sur la grande île des Comores (Moroni) en août 2007 (ProMed, 2007). Ce cas faisant suite à l'épizootie survenue en 2006-2007 en Afrique de l'est (Kenya, Somalie, Tanzanie), une introduction de la maladie via le commerce illégal d'animaux fut suspectée. En 2008, un cas de transmission autochtone fut confirmé sur l'île de Mayotte (Cêtre-Sossah&Albina, 2009, Sissoko et al., 2009). Du fait des fréquents échanges commerciaux (légaux et illégaux) de cette île avec celles des Comores, des enquêtes sérologiques (prospective et rétrospective) furent mises en place sur l'île française (Cêtre-Sossah et al., 2012). L'étude démontra que le VFVR circulait à bas bruit depuis 2004 et qu'il aurait à nouveau circulé, ou été réintroduit en 2006-2007 depuis la côte est-africaine, provoquant l'augmentation de la prévalence au cours de ces deux années. Faisant suite à cette étude, une enquête entomologique fut mise en place sur l'île afin d'identifier les vecteurs potentiels du VFVR et de mieux appréhender les mécanismes de circulation du virus à Mayotte (Balenghien et al., 2013). En 2009, une étude de séroprévalence mise en place sur les îles des Comores montra un taux de prévalence moyen de 32,8% confirmant que le virus avait largement circulé (Roger et al., 2011). Malgré la circulation importante du virus sur les îles des Comores et de Mayotte, aucun cas clinique n'y a été signalé chez les ruminants (bovin, ovin, caprin).

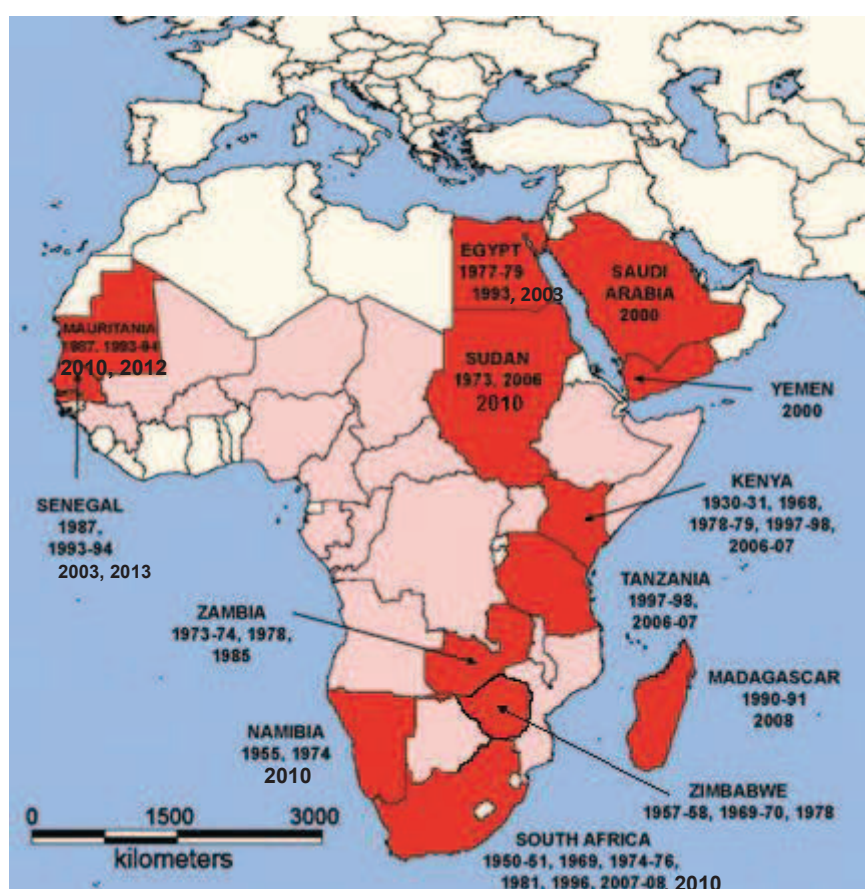


Figure 1.2 : Zones de circulation endo-épidémique du VFVR © modifié de Bird et al. 2009. Les pays ayant reporté des épidémies/épizooties régulières sont indiqués en rouge alors que les pays avec des preuves de circulation enzootique à bas bruits sont indiqués en rose.

Le VFVR semble maintenant être endémique dans certains pays d'Afrique au climat tropical ou subtropical tel que : Sénégal, Gambie, Mauritanie (Chevalier et al., 2009, Favier et al., 2006), Kenya (Logan et al., 1991b), Zimbabwe, Namibie, Afrique du Sud (Paweska et al., 2010). De récentes études semblent par ailleurs souligner un accroissement de la zone d'endémicité du VFVR en Tanzanie (Heinrich et al., 2012). Le cas de Madagascar reste encore incertain. Déclaré pays en état d'endémie pour le VFVR (Jeanmaire et al., 2011) de récentes études semblent remettre en cause cette affirmation (Carroll et al., 2011).

1.2.2. Le Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (VFVR)

1.2.2.1. Les virus de la famille des *Bunyaviridae*

Le VFVR appartient à la famille des *Bunyaviridae* qui comprend plus de 300 espèces de virus et se divise en 5 genres : Hantavirus, Nairovirus, Orthobunyavirus, Phlebovirus, Tospovirus (Figure 1.3).

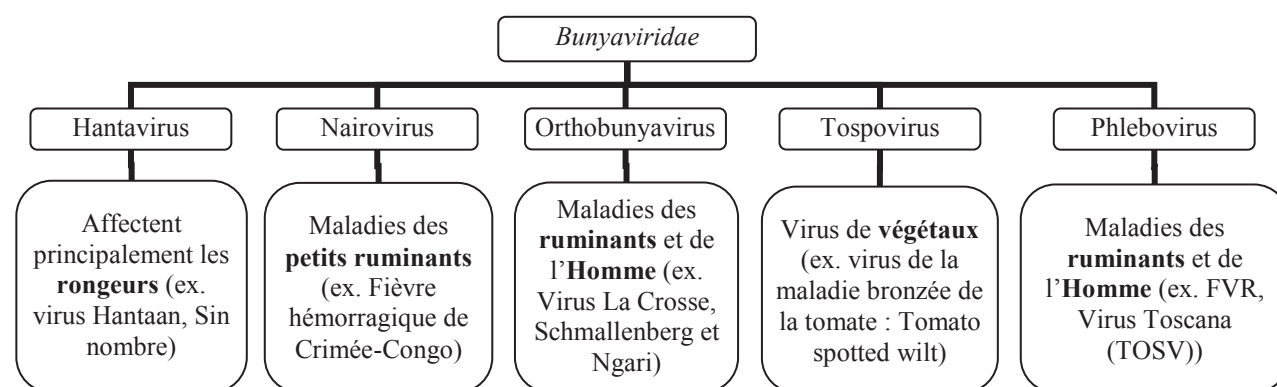


Figure 1.3: Les genres de la famille des *Bunyaviridae*

Généralement retrouvés chez les arthropodes (i.e. moustiques et tiques) ou les rongeurs, certains virus de cette famille peuvent occasionnellement infecter l'Homme (Plyusnin&Elliott, 2011). Le genre Tospovirus regroupe les virus responsables de maladies chez les plantes. Plusieurs membres de cette famille sont responsables de fièvres hémorragiques fatales telles que la fièvre de la Vallée du Rift (Phlebovirus), la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (Nairovirus), les virus Hantaan et Sin Nombre (Hantavirus), ou Ngari (Orthobunyavirus) et/ou abortives (Schmallenberg, FVR). L'impact économique dû aux taux de mortalité et d'avortement élevés engendrés par ces maladies est potentiellement important.

1.2.2.2. Aspects moléculaires du VFVR

Le VFVR est un virus enveloppé d'une bicouche lipidique de 7 nm d'épaisseur et de 80 à 120 nm de diamètre dont la surface est hérissée de spicules de 9 nm de long. De récentes études ont démontrés que ce virion possède une structure icosaédrique bien organisée (Bouloy&Weber, 2010).

Le génome est composé de trois segments d'ARN monobrin de polarité négative, nommés selon leur taille respective : L (large), M (medium) et S (small) (Bird et al., 2009, Flick&Bouloy, 2005, Ikegami&Makino, 2011). Le VFVR possède la particularité, tout comme l'ensemble des phlébovirus et tospovirus, d'une polarité ambisens du segment S. Les protéines codées par ce segment sont donc transcrites dans des sens de lecture opposés (**Figure 1.4**).

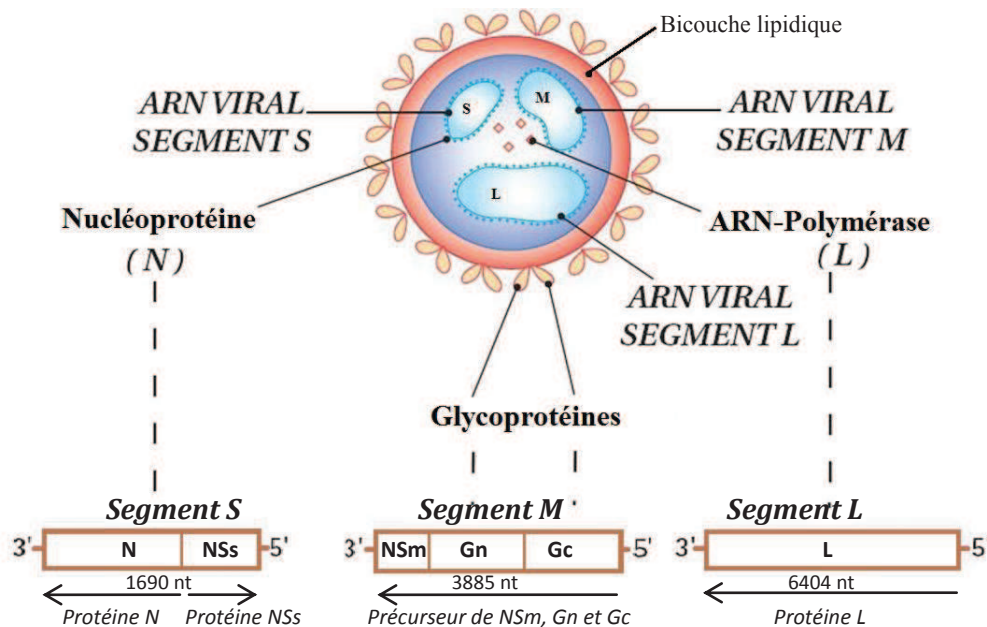


Figure 1.4 : Virus de la fièvre de la Vallée du Rift © adapté de Bouloy&Weber (2010)

Le génome tri-segmenté du VFVR encode 3 protéines non-structurales portées par les segments M (NSm₁ et NSm₂) et S (NSs) ainsi que 4 protéines structurales (Besselaar&Blackburn, 1991, Elliott, 1997). Les fonctions des protéines non structurales de ce virus restent encore méconnues. Il semblerait cependant que la protéine NSs soit un marqueur de virulence, utilisable lors du diagnostic et bloquant la production d'interféron par la cellule. Les protéines NSm joueraient quant à elles un rôle particulièrement important dans la pathogénicité *in vivo* du virus (Bird et al., 2008, Bouloy&Weber, 2010, Gerrard&Nichol, 2007, Vialat et al., 2000, Won et al., 2006). La transcription et répllication de l'ensemble des protéines virale se déroulent dans le cytoplasme.

Le segment L encode la protéine polymérase L qui est nécessaire à la répllication de l'ARN viral (et est visée par les traitements antiviraux). Cette protéine permet la transcription de l'ARN à polarité négative vers un ARN à polarité positive qui pourra alors être utilisée pour la synthèse de protéine. Le segment M encode les glycoprotéines virales de surface Gn et Gc (**Figure 1.4**), impliquées dans l'attachement du virus à la cellule hôte ainsi qu'à sa pénétration (Gerrard&Nichol, 2007, Ikegami&Makino, 2011). Elles sont la cible de la réponse immunitaire humorale. Enfin, le segment de polarité ambisens (S), encode la nucléoprotéine (N) qui encapsule l'ensemble des segments d'ARN pour former le complexe ribonucléoprotéique (RNP).

La segmentation du génome permet à certains virus d'échanger leur matériel génétique lors de co-infection (Accardi et al., 2001). Le virus de la grippe en est un exemple bien connu (Neumann et al., 2009). Le VFVR ne présente qu'un seul type antigénique. Le séquençage du VFVR a cependant permis de classer les souches en trois lignées respectivement nommées selon leur appartenance géographique : Ia (Afrique centrale et de l'Est), Ib (Afrique de l'Ouest) et II (Égypte). Des réassortiments entre les différentes lignées semblent possibles (Carroll et al., 2011).

1.2.3. La Maladie

1.2.3.1. Manifestations cliniques

Chez l'homme, l'affection apparaît lors d'épizooties et est dans la plupart des cas asymptomatique. Elle se traduit généralement par un syndrome fébrile modéré qui peut être confondu avec une crise de paludisme. Toutefois, 1 à 3% des cas humains peuvent évoluer en affection oculaires (ex. photophobies, cécité), encéphalites, fièvres hémorragiques ou hépatites (**Figure 1.5B**) et conduire à la mort du patient ou à d'importantes séquelles (Acha&Szyfres, 2005, Cêtre-Sossah&Albina, 2009, Durand et al., 2002). La forme hémorragique (1% des malades) reste l'affection la plus grave et entraîne une insuffisance hépatorénale qui conduit à la mort du patient dans plus de 50% des cas.

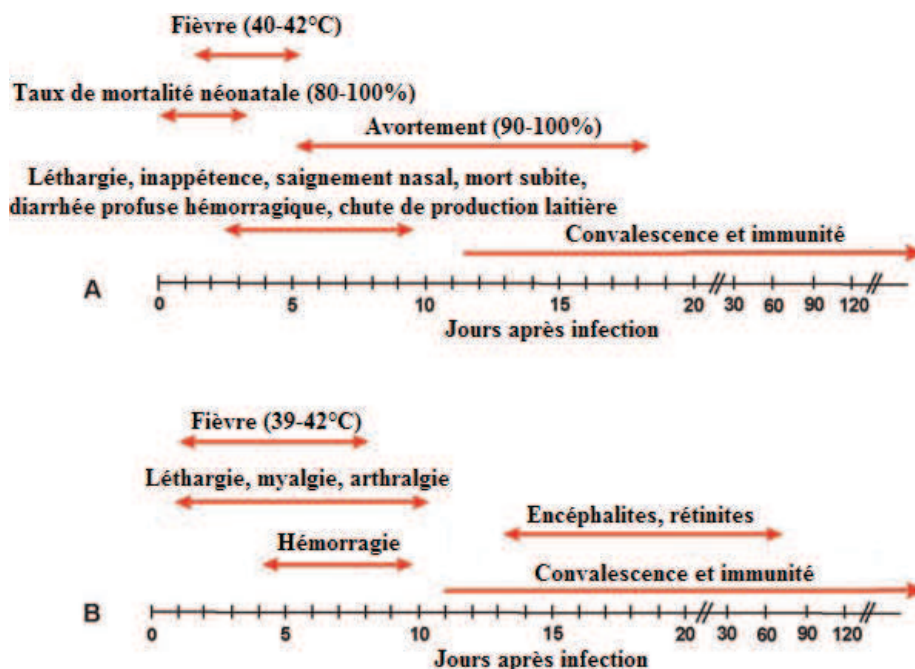


Figure 1.5 : Evolution de la maladie chez le bétail (A) et l'Homme (B) © Bird et al. (2009)

Chez l'animal, même si l'affection peut rester inapparente chez les races locales telles que les zébus ou les buffles (Davies&Karstad, 1981, Davies&Martin, 2003), la maladie se traduit principalement par des taux de morbidité et de mortalité élevés, particulièrement chez les petits ruminants et les jeunes animaux (**Figure 1.5A**), ainsi qu'un fort taux d'avortement chez les femelles

en gestation (Geering et al., 2002, Gerdes, 2004, Pépin et al., 2010). Le terme de « vagues d'avortements » (« abortion storms » en anglais) est souvent utilisé pour décrire cette caractéristique (Heinrich et al., 2012, Pépin et al., 2010) des épizooties de FVR. Un large panel de symptômes non spécifiques peut aussi accompagner l'épizootie. Perte d'appétit, diminution de la production laitière, hyperthermie, jetage, diarrhée parfois hémorragiques ou ictère sont régulièrement observés chez les animaux atteints. La sévérité de ces symptômes dépend de l'espèce et de l'âge de l'animal (**Tableau 1.1**) : les agneaux sont considérés comme extrêmement sensibles avec des taux de mortalité atteignant 70-100% ; les moutons et les veaux sont décrits comme hautement sensibles avec des taux de mortalité entre 20 et 70% ; enfin les bovins (mortalité de 10-30% (Swanepoel et al., 2004)) et les chèvres sont modérément sensibles. Les jeunes (i.e. agneaux, chevreaux, veaux) subissent souvent une forme suraiguë d'évolution très rapide (48h). Moins sensibles que ceux-ci, les ruminants adultes restent virémiques de 2 à 6 jours. Jusqu'à 90% des femelles gravides avortent (Geering et al., 2002). Par ailleurs une transmission verticale est suspectée chez les ruminants et a été démontrée en laboratoire (Antonis et al., 2013).

1.2.3.2. Impact économique et santé publique

Les taux de mortalité et d'avortements importants (**Figure 1.5A**) au sein des troupeaux infectés impliquent d'importantes pertes économiques (Adam et al., 2010, Archer et al., 2011, Shoemaker et al., 2002). La bibliographie rend compte de centaines de milliers de cas, ruminants et humains. Ainsi, lors des épidémies égyptiennes de 1977 qui ont engendré non moins de 200 000 infections humaines confirmées dont 594 décès de patients hospitalisés, les pertes économiques ont été estimées à 115 millions USD (Bird et al., 2009, Meegan et al., 1981). De même, les épidémies du Sénégal et de la Mauritanie en 1987 (Bird et al., 2009), et d'Arabie-Saoudite et du Yémen en 2000 (Swanepoel et al., 2004) ont causé respectivement près de 89 000 et 2 000 contaminations humaines sévères nécessitant une hospitalisation et des pertes considérables sur le cheptel de ruminants. Plus récemment encore, en 2006-07 au Kenya, l'infection a engendré des milliers de cas animaux (zébus, moutons, chèvres, chameaux) et près de 700 cas humains (Munyua et al., 2010). De plus, le code sanitaire des animaux terrestres (OIE, 2010) prévoit que tout pays atteint de FVR soit placé sous embargo commercial de toute viande de ruminants et produits animaux dérivés. Ceci, impacte très fortement l'économie du pays sous embargo.

Malgré un rétablissement plus probable que des complications sévères chez l'Homme, les signes cliniques de la FVR ont un réel pouvoir incapacitant pouvant nécessiter des interventions médicales et un encombrement des systèmes de santé locaux (Bird et al., 2009). Les systèmes de santé vétérinaire en seraient tout autant affectés, du fait des euthanasies d'animaux suspects et de la destruction à grande échelle des carcasses imposée par le code sanitaire des animaux terrestres. La multiplication rapide du nombre de cas dans un pays non endémique pourrait par ailleurs entraîner des réactions de défiance concernant l'alimentation (viande et lait), l'impact économique sur les éleveurs ou les séquelles des personnes infectées mais aussi la méfiance vis-à-vis des scientifiques et des autorités médicales (Sindato et al., 2011).

1.2.4. Diagnostics de laboratoire

A la suite d'une infection par un agent viral, l'hôte développe plusieurs types d'immunoglobulines (Ig). Celles-ci, capables de se fixer spécifiquement à l'antigène à l'origine de leur synthèse, pourront reconnaître le virus contre lequel elles sont dirigées afin de le neutraliser et d'induire sa destruction. Nous retiendrons : 1) les IgM qui sont le signe d'une infection récente puisqu'elles sont sécrétées puis disparaissent rapidement lors du premier contact de l'organisme avec le pathogène ou plus particulièrement l'antigène qui lui est spécifique et 2) les IgG, signe d'une infection plus ancienne puisqu'elles sont produites après les IgM (lors du même contact ou d'une réinfection), activant la réponse mémoire de l'immunité acquise (DeFranco et al., 2009). Lors d'une primo-infection par le VFVR, des IgM spécifiques apparaissent rapidement. Les connaissances actuelles sur l'épidémiologie du VFVR semblent indiquer que les IgM pourraient disparaître après 3 à 6 mois (Bird et al., 2009, Elliott, 1996, Ksiazek et al., 1989, Morvan et al., 1992c). Par la suite, des IgG sont sécrétés, remplaçant peu à peu les IgM, et qui persisteront toute la vie de l'animal. Cette apparition plus tardive des IgG permet donc de caractériser la nature plus ou moins « ancienne » du foyer infectieux.

L'infection virale peut être détectée et confirmée au laboratoire (**Figure 1.6**) par diagnostic direct (i.e. PCR, isolement viral) ou indirect (i.e. sérologies : ELISA IgM et IgG, séroneutralisation). L'isolement du VFVR à partir de broyat de tissus virémiques (ex. foie d'animaux infectés) par inoculation intracrânienne de souriceaux nouveau-nés (<72h) semble être la méthode la plus sensible mais aussi la plus longue (4 à 6 jours) (Plyusnin&Elliott, 2011). Malgré cette forte sensibilité, l'isolement reste très difficile puisqu'il implique une circulation effective du virus au moment des prélèvements ainsi qu'une bonne conservation des prélèvements jusqu'au moment de l'analyse de laboratoire.

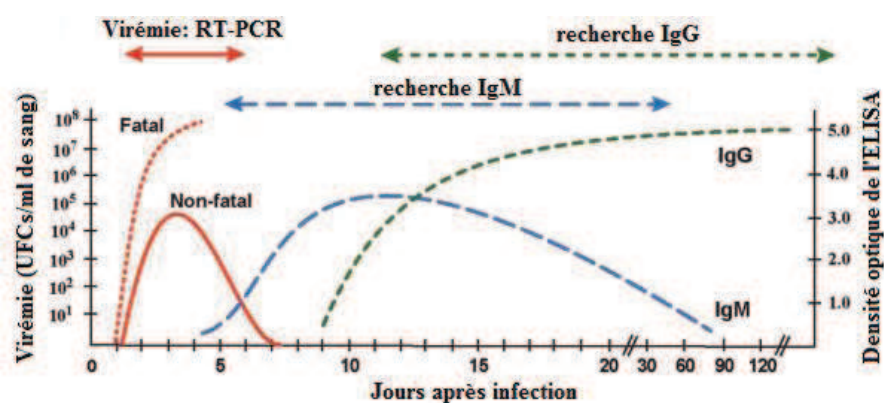


Figure 1.6 : Virémie et persistance des anticorps dans le sang après une infection virale de FVR chez l'animal © Bird et al. (2009)

Le VFVR est un virus qui reste viable sous forme aérosol plus d'une heure à 25°C mais qui s'altère rapidement lors de la diminution du pH environnant, notamment lors de la décomposition des carcasses. Susceptible aux faibles pH ($\leq 6,2$), il est facilement détruit par les détergents. Grâce à cette persistance dans le milieu extérieur (Pépin et al., 2010), le virus peut conserver sa

pathogénicité plusieurs semaines dans le prélèvement (rate, foie, avorton) maintenu à 4°C (Bird et al., 2009, Craig et al., 1967, Pépin et al., 2010). Cette caractéristique permet le transport puis l'analyse d'échantillons recueillis en zone difficile d'accès. Répertoriée dans la liste du Code Sanitaire pour les Animaux Terrestres (OIE, 2010) de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) les foyers de cette maladie doivent être notifiés.

1.2.5. Le traitement et la vaccination

Il n'existe aucun traitement spécifique ou efficace contre le VFVR. Toutefois, la mise en place d'un traitement symptomatique peut éventuellement être envisagée. Du fait de la faible diversité génétique des VFVR (Bird et al., 2007, Sall et al., 1999), la vaccination semble être un très bon moyen de préparer l'organisme de l'hôte aux attaques virales et d'enrayer la dissémination de la maladie. Contrairement à des virus tels que celui de la grippe dont la diversité génétique nécessite la mise au point d'un vaccin spécifique à chaque type antigénique, un seul vaccin anti-VFVR peut conférer une immunité dirigée contre l'ensemble des souches de VFVR, tout au long de la vie de l'hôte vacciné (Ikegami, 2012).

Les vaccins anti-VFVR à usage vétérinaire : L'utilisation d'un tel vaccin sur le bétail, permettrait de prévenir et de limiter les épizooties (cycle d'amplification du VFVR) et ainsi de réduire le risque d'exposition de la population humaine. Plusieurs vaccins vivants atténués (Bird et al., 2008, Brennan et al., 2011), inactivés (Barnard&Botha, 1977) ou issus du génie génétique (Heise et al., 2009) ont été mis au point pour usage vétérinaire et permettent de prévenir la FVR. Le premier vaccin vivant atténué développé, et toujours disponible, n'est que partiellement atténué et pourrait induire des avortements (Smithburn, 1949) lors de l'administration à des femelles gravides (vaccin à souche Smithburn). En outre, le risque de retour vers une virulence du virus empêche l'utilisation d'un tel vaccin dans des zones où le virus n'est pas connu pour être endémique (Bird et al., 2009). Par ailleurs, une version inactivée de ce vaccin fut développée afin de contourner ce problème de virulence. L'augmentation du coût de production associée à la nécessité d'inoculer plusieurs doses pour une protection durable des animaux est cependant un inconvénient important en cas d'épidémie. L'utilisation d'un tel vaccin peut être problématique dans des zones d'endémicité ou de ressources limitées (i.e. cherté des soins, difficulté d'accessibilité, etc.). Après les épidémies égyptiennes de 1977, un nouveau vaccin modifié (i.e. mutation des gènes de virulence) et appelé MP-12 fut mis à l'étude (Brennan et al., 2011). Les essais d'inoculation ont toutefois montré que ce vaccin n'était pas totalement inactivé et qu'il provoquait encore quelques avortements chez les femelles gravides. Ce candidat vaccin est malgré tout toujours en développement. Enfin, la découverte récente d'un virus naturellement inactivé (Dungu et al., 2010, von Teichman et al., 2011) connu sous le nom de Clone 13 (délétion importante sur la protéine NSs), a permis le développement du dernier candidat vaccin en date. Ce vaccin a été jugé non virulent (mutation du gène de virulence NSs), sûr (mutation non réversible) et efficace (provoque une réponse immunitaire élevée lors du titrage des anticorps ainsi qu'une bonne protection lors de

l'exposition à une souche de VFVR virulente) (Pépin et al., 2010). De manière générale, la vaccination contre le VFVR n'est jusqu'à ce jour que marginalement utilisée et ne s'est montrée que peu efficace au cours des 50 dernières années (FAO, 2011), notamment pour cause d'utilisation tardive ou inappropriée.

Les vaccins anti-VFVR à usage humain : Il n'existe actuellement aucun vaccin homologué à usage humain (Mandell&Flick, 2010). De manière anecdotique, un vaccin inactivé fut produit en quantité limitée dans les années 50 et utilisé expérimentalement sur des personnels courant un fort risque d'exposition au virus (i.e. militaires, de laboratoires ou vétérinaires). Une inoculation multiple était cependant requise, comme pour la plupart des vaccins inactivés, afin de maintenir l'immunité (Archer et al., 2011, Bird et al., 2009). L'adaptation à l'homme du vaccin vivant atténué à usage vétérinaire MP-12 est en cours d'étude. Toutefois, les problèmes de mutations réversibles pouvant conduire à un retour de virulence sont ici encore d'actualité. Deux alternatives sont actuellement développées : l'utilisation du Clone 13 naturellement inactivé, et un réassortiment MP-12/Clone 13 (FAO, 2011). Ces études pourraient rapidement conduire à la fabrication d'un vaccin humain efficace et sûr pour les zones non endémiques (Bird et al., 2009, Brennan et al., 2011).

Le développement d'un vaccin anti-VFVR, sûr et efficace, s'est avéré assez difficile. Malgré l'existence de différents vaccins préventifs, peu de pays choisissent la vaccination du fait du coût important qu'engendrerait cette vaccination (aucun n'est utilisé en Amérique du Nord ou en Europe (Mandell&Flick, 2010), actuellement indemnes de l'infection) et du risque d'endémisation lié à leur utilisation. La prévention est donc extrêmement importante afin de diminuer le risque de transmission de l'animal à l'Homme résultant de pratiques d'élevage et d'abattage dangereuses. La vaccination chez l'animal, associée aux mesures anti-vectorielles, devrait toutefois pouvoir réduire la prévalence de cette arbovirose (Ikegami, 2012). Le clone 13 reste actuellement le meilleur espoir quant à l'efficacité vaccinale et pourrait atténuer les craintes relatives à l'apparition d'épizootie de FVR dans les années à venir.

1.3. ECO-EPIDEMIOLOGIE DE LA FVR

1.3.1. Les modes de transmission

L'épidémiologie de la FVR se caractérise par l'alternance entre période épizootique et période « d'absence apparente » de la maladie (i.e. période inter-épizootique). La rapide recrudescence des foyers de VFVR au cours des dernières années rend nécessaire sa surveillance ainsi que la compréhension des mécanismes de transmission. Trois grands modes de transmission sont impliqués dans la transmission du VFVR (**Figure 1.7**). L'importance relative de chacun reste encore quelque peu controversée (Pépin et al., 2010).

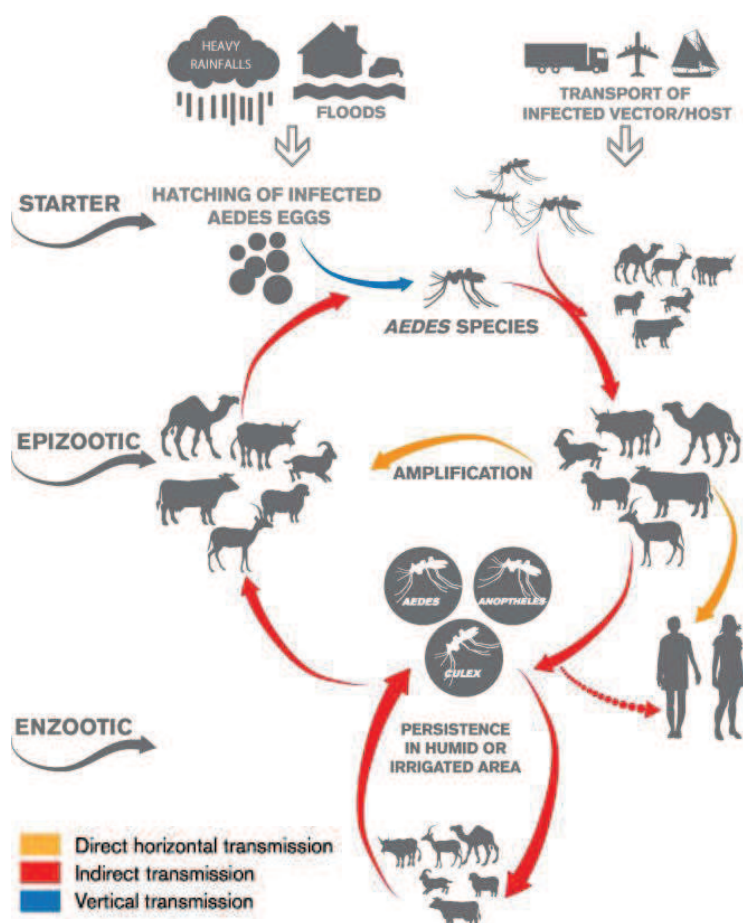


Figure 1.7 : Cycle épidémiologique de la FVR © FAO (2012) La transmission vectorielle (rouge) se produit lors du repas de sang d'un vecteur. La transmission directe (orange) de l'animal à l'homme se traduit par le contact avec du sang, des tissus ou sécrétions infectés (abattage, mise bas, etc.). Elle est aussi fortement suspectée entre ruminants domestiques. Cette transmission directe est aussi possible entre l'homme (ex. chasseurs) et les ruminants sauvages du fait du risque d'exposition au sang (abattage) d'animaux virémiques. Une transmission verticale (bleu) peut avoir lieu chez les vecteurs du genre *Aedes*. Elle est aussi fortement suspectée chez les ruminants domestiques.

1.3.1.1. La transmission vectorielle

La transmission vectorielle se traduit par la piqûre d'un moustique infecté. Celui-ci s'infecte à la suite d'un repas de sang pris sur un hôte virémique. Après un cycle d'amplification au sein de l'arthropode, le virus se multiplie dans les glandes salivaires du moustique qui devient alors infectant jusqu'à la fin de sa vie. Le vecteur pourra à son tour transmettre le virus lors de la piqûre sur un nouvel hôte. Toutefois, l'infection des moustiques lors d'un repas de sang humain reste controversée. Alors que certains prétendent que le niveau de virémie chez l'Homme peut conduire à l'infection des moustiques lors d'une piqûre (Gerdes, 2004) d'autres soutiennent que le niveau de virémie induit par le VFVR chez l'Homme est trop faible pour permettre l'infection (Pépin et al., 2010). Dans ce dernier cas, la transmission vectorielle serait *à priori* peu probable et ne pourrait alors avoir lieu que dans le sens animal-Homme. L'Homme serait donc *à priori* un cul de sac épidémiologique.

1.3.1.2. La transmission verticale

Les moustiques sont des vecteurs hématophages qui, par définition, ne peuvent pondre qu'à la suite d'un repas de sang qui est nécessaire à la maturation des œufs. Le cycle gonotrophique, dont la durée est spécifique de l'espèce et des conditions environnementales, désigne la succession de séquence : repas de sang – maturation des œufs – ponte, qui se répète au cours de la vie du

moustique femelle. Chez certaines espèces, le vecteur qui s'infecte à la suite d'un repas infectant va alors pouvoir transmettre le virus à ses œufs dès la première ponte et lors de chacune des suivantes. La transmission verticale désigne ce passage de l'agent pathogène du moustique femelle adulte à l'œuf. Elle est fortement suspectée pour le VFVR chez certaines espèces d'*Aedes* (Logan et al., 1991b), et a été démontrée chez *Ae. mcintoshi* (Linthicum et al., 1985). Les moustiques adultes qui sortiront des œufs lors de l'éclosion seront alors vecteurs de la maladie dès leur premier repas de sang.

1.3.1.3. La transmission directe

La transmission directe, même si elle n'a jamais été démontrée expérimentalement, est supposée être le mode de transmission prépondérant lors des épizooties, permettant une propagation rapide du virus. Elle survient à la suite d'une exposition à des tissus, du sang ou fluides corporels infectés. Souvent suspectée lors de flambées épizootiques, elle existerait de l'animal à l'Homme et entre animaux. Cette dernière pourrait survenir essentiellement à la suite d'un avortement induit par le VFVR et du contact avec un avorton dont la poche et les liquides placentaires recèlent une forte concentration de virus (Cêtre-Sossah&Albina, 2009). Même si la théorie laisse supposer la possibilité de l'existence d'une transmission interhumaine, aucun cas n'a jusqu'à ce jour été répertorié. De plus, la virémie chez l'Homme étant trop faible pour permettre une infection par le sang, la transmission directe de l'animal à l'Homme ne peut avoir lieu, tout comme exprimé pour la transmission vectorielle précédemment, que dans ce sens (Gerdes, 2004, Pépin, 2011). Au vu de cette particularité épidémiologique, l'infection humaine survient assez spécifiquement chez certaines catégories socio-professionnelles. Les cas humains jusqu'alors répertoriés ont affecté des vétérinaires, personnels d'abattoir/boucherie ou éleveurs (Archer et al., 2011, Rakotoarivelo et al., 2011, Sissoko et al., 2009). En outre, une transmission depuis les mammifères sauvages vers l'Homme peut éventuellement être supposée dans certains pays par le biais de la chasse (Gurevitz&Spak, 2012) et l'exposition au sang d'animaux potentiellement infectés.

La cuisson suffisante des viandes et la pasteurisation du lait sont ainsi indispensables et recommandées par le code sanitaire des animaux terrestres (OIE, 2010) et les campagnes de prévention mises en place dans les zones où la FVR est présente (ex. affiches illustrées de conseils sur les bonnes pratiques et spots publicitaires diffusés à la radio suite aux épidémies de FVR à Madagascar en 2008).

1.3.2. Les espèces affectées

La FVR affecte une grande variété d'espèces animales domestiques et sauvages. La sensibilité des espèces cibles est très variable (**Tableau 1.1**). Toutefois, seuls les mammifères semblent réceptifs (Ikegami&Makino, 2011, Pépin, 2011) à cette infection qui touche principalement les ruminants domestiques (i.e. dromadaires, bovidés domestiques, ovins et caprins) et l'Homme (Davies&Karstad, 1981, Evans et al., 2008, Ringot et al., 2004). Pouvant se traduire

par des affections fébriles bénignes chez l'Homme, la FVR peut aussi entraîner de sévères pathologies (Elliott, 1997, Pépin et al., 2010) (**Figure 1.5**). Des individus de nombreuses espèces de mammifères sauvages (ex. buffles d'Afrique, éléphants, phacochères, gazelles, zèbres, rhinocéros, chauves-souris, *etc.* **Tableau 1.1**) ont été trouvés infectés par le VFVR (Boiro et al., 1987, Evans et al., 2008, Lefèvre et al., 2003, Olive et al., 2012) ce qui suggère l'existence possible de cycles selvatiques. Pour autant, aucune implication de ces espèces au cours d'épizooties n'a pu être mise en évidence. Très récemment, le Sénégal a reporté des cas cliniques dans une population de gazelles (*Gazella dorcas*) avec un taux de mortalité supérieur à 9% (OIE, 2013). Cependant le rôle de la faune sauvage dans le maintien du virus pendant les périodes inter-épizootique n'a jusqu'ici jamais pu être démontré.

Tableau 1.1: Sensibilité des espèces au VFVR et infections (naturelles et expérimentales) de la faune sauvage.

HAUTEMENT SENSIBLES	Agneaux, Chevreux, Chiots, Chatons, Souris, Hamsters
SENSIBLES	Veaux, Ovins
MODEREMENT SENSIBLES	Bovins, Caprins, Buffles, Dromadaires*, Homme
FAIBLEMENT SENSIBLES OU RESISTANTS (infection inapparente)	Chevaux, Chiens, Chats, Porcs, Cobayes, Lapins
REFRACTERES	Oiseaux, Reptiles, Amphibiens
INFECTIONS de MAMMIFERES SAUVAGES <u>Ordres</u> : Espèces naturellement et (expérimentalement) infectées	<u>Artiodactyles</u> : antilope sing-sing, impala, koudou, gazelle, springbok, girafe, buffle d'Afrique, phacochère
	<u>Chiroptères</u> : chauves-souris (dans la nature mais surtout expérimental)
	<u>Rongeurs</u> : rats (2 types d'infections), gerbille, acomys
	<u>Primates</u> (non humain) : chimpanzé, talapoin, mandrill (babouin, patas, capucin, <i>etc.</i>)
	<u>Périssodactyles</u> : zèbre, rhinocéros noir
	<u>Carnivores</u> : lion, guépard, léopard, chacal, lycaon, hyène, (furet, mangouste)
	<u>Proboscidiens</u> : éléphant
	<u>Erinacéomorphes</u> : (hérisson)
	<u>Lagomorphes</u> : lièvre du cap (lapin)

© d'après Boiro et al. (1987), Evans et al. (2008), Olive et al. (2012) , et Pépin (2011) d'après Lefèvre et al. (2003)

* depuis les épizooties survenues en Mauritanie en 2010 (El Mamy et al., 2011), la sensibilité du Dromadaire est controversée

1.3.3. Les vecteurs du VFVR

1.3.3.1. Les espèces compétentes

De nombreux arthropodes (moustiques, tiques, Phlébotomes, Simulies) ont été trouvés infectés par le VFVR dans la nature (Fontenille et al., 1998). Toutefois, les moustiques sont les principaux responsables de la transmission vectorielle de ce virus qui dépend de facteurs tels que : (i) la présence d'un nombre suffisant de vecteurs compétents, (ii) la présence d'hôtes vertébrés sensibles, et (iii) de conditions environnementales appropriées. De nombreux genres de moustique

(*Aedes*, *Culex*, *Anophèles*, *Eretmapodides*, *Mansonia*) ont été mis en cause dans cette transmission (Tableau 1.2). Cependant, au vu des recherches menées ces 30 dernières années, il semblerait que les espèces des genres *Aedes* et *Culex* soient majoritairement impliquées dans les épizooties successives ayant affecté le continent africain (Fontenille et al., 1998, Jupp&Cornel, 1988), la péninsule arabique (Jupp et al., 2002, Turell et al., 2008) et les îles de l'Océan Indien (Balenghien et al., 2013). De récentes études ont, par ailleurs, permis de mettre en évidence le rôle particulier des moustiques du genre *Anophèles* dans la transmission du VFVR à Madagascar (Ratovonjato et al., 2010) et en Afrique (Sang et al., 2010, Seufi&Galal, 2010) ainsi que ceux du genre *Mansonia* au Kenya (Logan et al., 1991a).

Tableau 1.2: Les vecteurs ayant été trouvés infectés par le VFVR dans la nature © développé de EFSA (2005)

GENRES	ESPECES	PAYS (année)	REFERENCES
<i>Aedes</i> (<i>Aedimorphus</i>)	<i>cumminsii</i>	Kenya (1981-1984)	Linthicum et al. (1985)
		Burkina Faso (1983)	Fontenille et al. (1998)
	<i>dalzieli</i>	Sénégal (1974, 1983)	Meegan&Bailey (1988), Fontenille et al. (1998)
	<i>dentatus</i>	Zimbabwe (1969)	McIntosh (1972), Jupp&Cornel (1988)
	<i>durbanensis</i>	Kenya (1937)	Mulligan (1937)
	<i>fowleri</i> *	Sénégal (2003)	
	<i>ochraceus</i>	Sénégal (1993)	Fontenille et al. (1998)
		Kenya (2006-2007)	Sang et al. (2010)
	<i>tarsalis</i>	Ouganda (1944)	Smithburn et al. (1948)
	<i>vexans arabiensis</i> *	Sénégal (1993, 1998-1999)	Fontenille et al. (1998), Diallo et al. (2005)
		Arabie Saoudite (2000)	Jupp et al. (2002), Turell et al. (2008)
<i>Aedes</i> (<i>Neomelaniconion</i>)	<i>circumlateolus</i> *	Ouganda (1955)	Weinbren et al. (1957), Turell et al. (2008)
		Afrique du Sud (1955, 1981)	Kokernot et al. (1957), McIntosh&Jupp (1981)
	<i>mcintoshi</i> *	Zimbabwe (1969)	McIntosh (1972)
		Afrique du Sud (1974-1975)	McIntosh et al. (1980)
		Kenya (1981-1984, 2006-2007)	Linthicum et al. (1985), Mwaengo et al. (2012), Sang et al. (2010), Turell et al. (2008)
	<i>palpalis</i> *	République centre africaine (1969)	Fontenille et al. (1998), Turell et al. (2008)
	<i>unidentatus</i>	Afrique du Sud (1975)	
<i>Ochlerotatus</i> (<i>Ochlerotatus</i>)	<i>caballus</i> *	Afrique du Sud (1953)	Steyn&Shultz (1955)
	<i>caspicus</i> *	Suspectée, Egypte (1993)	Turell et al. (1996)
	<i>juppi</i> *	Afrique du Sud (1974-1975)	McIntosh et al. (1980)
<i>Aedes</i> (<i>Stegomyia</i>)	<i>africanus</i>	Ouganda (1956)	Weinbren et al. (1957)
	<i>demeilloni</i>	Ouganda (1944)	Smithburn et al. (1948)
<i>Aedes</i> (<i>Diceromyia</i>)	Groupe <i>furcifer</i>	Burkina Faso (1983)	Fontenille et al. (1998)
<i>Anopheles</i> (<i>Anopheles</i>)	<i>coustani</i> *	Zimbabwe (1969)	McIntosh (1972)
		Madagascar (1979, 2008-2009)	Clerc et al. (1982), Ratovonjato et al. (2010)
	<i>fuscicolor</i>	Madagascar (1979)	Clerc et al. (1982)
<i>Anopheles</i> (<i>Cellia</i>)	<i>chrysi</i>	Kenya (1981-1984)	Linthicum et al. (1985)
	<i>cinereus</i>	Afrique du Sud (1974-1975)	McIntosh et al. (1980)
	<i>pauliani</i>	Madagascar (1979)	Clerc et al. (1982)
	<i>pharoensis</i> *	Kenya (1981-1984)	Linthicum et al. (1985), Meegan&Bailey (1988)
	<i>squamosus</i> *	Kenya (2006-2007)	Sang et al. (2010)
		Madagascar (1979, 2008-2009)	Clerc et al. (1982), Ratovonjato et al. (2010)
<i>Culex</i> (<i>Culex</i>)	<i>annulinoris gp.</i> *	Madagascar (1979)	Clerc et al. (1982)
	<i>antennatus</i> *	Nigeria (1967-1970)	Fontenille et al. (1998)
		Kenya (1981-1984)	Linthicum et al. (1985), Turell et al. (2008)
		Egypte (2003)	Hanafi et al. (2011)
		Madagascar (1979, 2008-2009)	Ratovonjato et al. (2010)
	<i>bitaeniorhynchus</i>	Kenya (2006-2007)	Sang et al. (2010)
	<i>neavei</i> *	Afrique du Sud (1981)	
	<i>pipiens</i> *	Egypte (1977-1978)	Meegan et al. (1979), Turell et al. (2008)

	<i>poïcilipes</i> *	Sénégal (1998, 2003) Mauritanie (1998-1999, 2003) Kenya (2006-2007)	Diallo et al. (2000), Faye et al. (2007) Diallo et al. (2000) Sang et al. (2010)
	<i>quinquefasciatus</i> *	Kenya (2006-2007) Soudan (2007)	
	<i>simpsoni</i>	Madagascar (1979) Kenya (1982)	Clerc et al. (1982) Linthicum et al. (1985)
	<i>theileri</i> *	Afrique du Sud (1970) Zimbabwe (1969)	McIntosh (1972), McIntosh et al. (1980) McIntosh (1972)
	<i>tritaeniorhynchus</i>	Arabie Saoudite (2000)	Jupp et al. (2002)
	<i>univitattus</i> *	Kenya (2006-2007)	Sang et al. (2010), McIntosh et al. (1980)
	<i>vansomereni</i>	Kenya (1981-1984) Madagascar (1979)	Linthicum et al. (1985) Clerc et al. (1982)
	<i>zombaensis</i> *	Afrique du Sud (1981) Kenya (1981-1984, 1989)	Jupp&Cornel (1988) Linthicum et al. (1985), Logan et al. (1991a)
<i>Culex (Euelanomyia)</i>	<i>rubinotus</i>	Kenya (1981-1984)	Linthicum et al. (1985)
<i>Eretmapodites</i>	<i>chrysogaster</i> *	Ouganda (1944)	Smithburn et al. (1948)
	<i>quinquevittatus</i> *	Afrique du Sud (1971)	McIntosh (1972)
<i>Coquillettidia</i>	<i>fuscopennata</i>	Ouganda (1959)	Meegan&Bailey (1988)
<i>(Coquillettidia)</i>	<i>grandidieri</i>	Madagascar (1979)	Clerc et al. (1982)
<i>Mansonia</i>	<i>africana</i>	Ouganda (1959, 1968) République centre africaine (1969) Kenya (1989, 2006-2007) Sénégal (2003)	Meegan&Bailey (1988) Fontenille et al. (1998) Logan et al. (1991a), Sang et al. (2010)
<i>(Mansoniodes)</i>	<i>uniformis</i>	Ouganda (1959) Madagascar (1979) Sénégal (2003) Kenya (2006-2007)	Meegan&Bailey (1988) Clerc et al. (1982) Sang et al. (2010)
<i>Autres diptères</i>	<i>Culicoïdes spp.</i>	Nigeria (1967)	Fontenille et al. (1998)

* espèces trouvées infectées dans la nature dont la compétence vectorielle a été démontrée expérimentalement.

1.3.3.2. L'écologie des principaux vecteurs du VFVR

Selon le contexte climatique de la zone considérée, de nombreuses espèces de moustiques, écologiquement différentes, peuvent-être impliquées dans la transmission vectorielle. Chez certaines espèces du genre *Aedes*, les moustiques peuvent transmettre le VFVR à leurs œufs (démonstré notamment chez *Ae. mcintoshi* (Linthicum et al., 1985) au Kenya). Par ailleurs, le virus pouvant survivre à leur dessiccation, son maintien dans les œufs pendant les périodes climatiques non favorables et/ou inter-épizootiques est possible (Chevalier et al., 2011). Les femelles d'*Aedes* pondent sur la vase ou la boue d'un point d'eau (flaque, étang, mare, etc.). Les œufs de moustiques infectés éclosent en masse à la suite de fortes pluies (Linthicum et al., 1985, Rostal et al., 2010). Les femelles adultes qui en sont issues pourront alors transmettre, massivement, le virus dès leurs premier repas de sang. Au cours des périodes inter-épizootiques, qui peuvent se prolonger de 5 à 15 ans, le virus peut donc circuler à bas bruit avant de ré-émerger à la suite de ces fortes pluies. Les zones qui se caractérisent par l'alternance d'une saison sèche et d'une saison des pluies, sont alors favorables au développement des populations d'*Aedes* (ex. Kenya, Afrique du Sud). Il s'agit probablement de la principale voie de transmission entre animaux au cours des périodes inter-épizootiques. En revanche, les espèces du genre *Culex* pondent à la surface de points d'eau permanents (les œufs de ces espèces ne survivent pas à la dessiccation, l'eau est donc nécessaire au développement de l'œuf) riche en feuilles mortes et souvent proche des zones anthropisées. Ces

moustiques sont donc généralement très présents dans les zones irriguées (ex. Vallée du Nil et du fleuve Sénégal) et ont un rôle d'amplification particulier de l'épidémie lorsque le virus circule dans la population animale (Chevalier et al., 2008). Enfin, les espèces du genre *Anopheles* revêtent généralement une importance locale. Malgré des distances de vol relativement limitées (Midega et al., 2007), leur implication et leur compétence vectorielle a été mise en évidence lors de précédentes épizooties (**Tableau 1.2**). Leurs gîtes larvaires sont de petites collections d'eau claires temporaires, ensoleillées et sans végétation. De manière générale les Anophèles ne survivent que difficilement au-delà de 1000 m d'altitude. Une modification de la distribution d'*An. gambiae* en altitude a pu être observée à Madagascar (Tantely et al., 2012).

Par conséquent, les moustiques du genre *Aedes* joueront un rôle prépondérant dans les régions arides, alors que les moustiques des genres *Culex* et *Anopheles* interviendront plutôt dans les zones où l'eau est présente de façon pérenne. Toutefois, les différentes épidémies/épizooties liées par le passé à travers le continent africain et la péninsule arabique ont montré que la transmission vectorielle du VFVR pouvait bien souvent impliquer des vecteurs de plusieurs genres (Diallo et al., 2005, Linthicum et al., 1985, Ratovonjato et al., 2010, Sang et al., 2010).

1.3.4. Cycles épidémiologiques et écosystèmes

La diversité des cycles épidémiologiques est étroitement liée à celle de l'écologie des espèces vectrices du VFVR et donc indirectement à l'écosystème environnant, dans lequel la pathologie associée va se propager (LaBeaud et al., 2008, Linthicum et al., 2008). A ce titre, le nombre important d'espèces vectorielles compétentes et capables de transmettre le VFVR, ainsi que leurs biologies et écologies contrastées rendent la compréhension du cycle épidémiologique plus complexe mais nécessaire. Les connaissances actuelles nous permettent de distinguer plusieurs mécanismes susceptibles d'être impliqués dans le maintien d'un cycle épidémiologique endémique (Bird et al., 2009) dans des environnements variés (Chevalier et al., 2009, Davies&Martin, 2003). La transmission du VFVR peut donc varier avec l'environnement local mais aussi avec la distribution des espèces de vecteurs (LaBeaud et al., 2008). Depuis son apparition, la circulation du VFVR a été décrite dans trois écosystèmes distincts. Les paragraphes suivants décrivent leur fonctionnement respectif présumé (abondance des précipitations, présence de vecteurs potentiels, et pratique locale de l'agro-élevage). Des pistes sur la localisation du VFVR au sein de chacun des écosystèmes pendant les périodes inter-épizootiques sont dégagées.

1.3.4.1. Les dambos d'Afrique de l'est (Kenya) et du sud

Fonctionnement de l'écosystème : Ces zones se caractérisent par l'alternance de saison des pluies et de saison sèche. Certaines années (cycle de 2 à 7 ans), affectées par le phénomène climatique ENSO (El Niño/Southern Oscillation, **Encadré 1**), la saison des pluies se caractérise par

des précipitations surabondantes. Celles-ci provoquent alors l'inondation des *dambos*² qui sont des zones de dépressions situées autour des cours d'eau dans les zones semi-arides est-africaines. Ces inondations provoquent alors, dans un premier temps, l'émergence puis la pullulation des moustiques du genre *Aedes* dont les *dambos* sont les gîtes larvaires de prédilection (Logan et al., 1991b). Par la suite (environ 1 mois après), lorsque les zones inondées persistent, d'autres vecteurs des genres *Culex* et *Anophèles* prennent le relais dans la transmission locale du virus (Soti et al., 2012). Toutefois, les principaux vecteurs du VFVR dans ces zones de *dambos* sont des moustiques du genre *Aedes* (*Ae. cumminsii*, *Ae. circumluteolus* et *Ae. mcintoshi*).

ENCADRE 1: LE PHENOMENE CLIMATIQUE ENSO

Ce phénomène est lié à une succession d'événements climatiques conduisant à des modifications de la température des eaux de surface du courant océanique. Ces modifications de température entraînent alors des modifications de la pression atmosphérique, elles-mêmes responsables de modifications dans les écosystèmes environnants.

L'oscillation australe (SO) désigne un mouvement de bascule atmosphérique de l'Océan Pacifique équatorial. Le phénomène débute par un déplacement d'eau chaude de surface. Le courant ainsi formé se nomme El Niño lorsque la pression est élevée à l'Est et La Niña lorsque c'est à l'Ouest. Alors que les Alizés soufflent d'Est en Ouest, le courant chaud se déplace et s'accumule en Asie du Sud-Est et le long des côtes australiennes (La Niña). Cette zone de haute pression atmosphérique est alors soumise à de fortes pluies. Une zone de dépression se forme au même moment le long de la côte péruvienne (à l'opposé donc) et provoque la remontée d'un courant marin froid favorable à la pêche (courant Humboldt). Par la suite, les Alizés faiblissent et se déplacent peu à peu vers l'Est, entraînant avec eux le courant chaud (El Niño). Les zones de haute pression et de dépression s'inversent alors. Cette phase se traduit par une période de sécheresse en Asie du Sud-Est et une augmentation de la pluviométrie au Pérou et dans la corne de l'Afrique (Kenya, Ethiopie, Somalie).

Maintien du VFVR pendant les périodes inter-épizootiques : L'apparition d'épizooties de FVR en Afrique de l'est et du sud, a très vite été rattachée à la survenue de pluies surabondantes et ce notamment lorsqu'elles faisaient suite à des périodes de sécheresses prolongées (Daubney et al., 1931, McIntosh&Jupp, 1981). L'existence d'une transmission verticale chez le genre *Aedes* permet le maintien du virus au cours des périodes inter-épizootiques. Au cours de la période de sécheresse, les œufs d'*Aedes* en diapause survivent dans les *dambos* asséchés. Lors de la survenue de fortes pluies une certaine proportion des nouveaux adultes émergents est déjà infectée. Ce pool de moustiques infectés peut alors ré-initier un cycle de transmission (FAO, 2008, Linthicum et al., 1999, Linthicum et al., 1985, Sall et al., 1998) dès la première piqûre. Le rôle de réservoir des *Aedes* serait donc la cause de la réémergence du virus après les périodes non favorables.

Grâce au niveau de compréhension actuel du cycle épidémiologique de la FVR dans les zones de *dambos*, des systèmes de prédictions de périodes à fort risque épizootique en leur sein ont été mis en place. Ces modèles de prédictions sont basés sur des mesures satellitaires de l'élévation de la température (régionale et globale) des eaux de surface de l'Océan, des prévisions météorologiques (intensité des pluies), ainsi que des données satellites de la variation de l'indice de végétation NDVI (augmentation du couvert végétal par rapport à la normale). Ces modèles ont pu prédire avec succès les épidémies/épizooties est- et sud-africaines survenues entre 2006 et 2008,

² Les *dambos* mesurent quelques centaines de mètres de long pour quelques dizaines de mètres seulement de large.

avec un délai de précision de 2 à 4 mois (Anyamba et al., 2010). Ces prédictions ont par la suite pu être confirmées par des enquêtes entomologiques et la déclaration des cas cliniques (animaux et humains).

1.3.4.2. Les zones irriguées adjacentes à de grands fleuves

L'historique des flambées épizootiques de FVR indique que la maladie s'était jusque-là limitée à l'écosystème semi-aride de *dambos*. L'apparition de cette arbovirose en Egypte en 1977, survenue après le franchissement d'une barrière naturelle majeure (le désert saharien), marqua donc une étape déterminante. Dix ans plus tard, les premières flambées épizootiques sont notifiées au Sénégal. Des modifications d'ordre anthropique au sein de ces nouvelles zones de circulation peuvent expliquer cette extension de l'aire de répartition géographique du virus.

Fonctionnement de l'écosystème : Ces zones irriguées sont représentées par la vallée du Nil et celle du fleuve Sénégal. Dans les deux cas, l'installation de barrages³ le long du fleuve ou de ses affluents a profondément modifié le fonctionnement hydraulique naturel des vallées environnantes, en favorisant l'augmentation des surfaces inondées. Ces barrages permettent de réguler l'apport en eaux douces en remédiant par la même occasion aux difficultés liées à la sécheresse. Le contrôle des phénomènes de crues et décrues des fleuves a eu pour conséquence de faciliter l'accès à l'eau mais aussi de la rendre pérenne. Les espaces inondés sont alors devenus des sites de pâturages permanents qui favorisent l'agrégation de troupeaux. Les populations locales ont alors profité de ces nouveaux écosystèmes humides pour développer leurs activités agricoles essentiellement tournées vers la riziculture (Faye et al., 1995). Pour cela, de nombreux canaux d'irrigations qui constituent des habitats favorables aux populations de moustiques (établissement de nouveaux gîtes larvaires) ont été créés (Thonnon et al., 1999). Ces nouveaux écosystèmes en eau pérenne sont alors devenus très favorables à la pullulation des populations de *Culex* (Chevalier et al., 2005). Les principales espèces vectrices du VFVR dans ces zones sont *Cx. pipiens* (Egypte) et *Cx. poicilipes* (Sénégal).

Maintien du VFVR pendant les périodes inter-épizootiques : Au sein de ces écosystèmes, les facteurs climatiques n'ont pu être mis en relation avec l'apparition de foyers de FVR (Zeller et al., 1997). Toutefois, l'immunité acquise (suite aux précédentes flambées épizootiques de 1977 en Egypte et 1987 au Sénégal) par les troupeaux de ruminants présents dans ces zones pourrait expliquer l'apparition intermittente de l'arbovirose puis son apparente disparition (Chevalier et al., 2005). Sa résurgence en 1993 est en faveur d'une circulation silencieuse pouvant réapparaître lors de la diminution de l'immunité troupeaux au sein des deux zones. En présence d'eau pérenne, de populations de *Culex* et de ruminants, l'existence d'une circulation enzootique/endémique à bas

³ Trois barrages furent construits le long du fleuve Sénégal (barrages de Fouta-Dioulda et Diama (1986) en Mauritanie et Manantali (1989) au Mali) et un sur le Nil (barrage d'Assouan construit en 1971). Le barrage de Diama a permis d'endiguer la remontée des eaux salines vers l'intérieur des terres et ainsi de ne laisser que de l'eau douce en amont de la construction. L'année suivante la première flambée épizootique de FVR dans la zone fut reportée. Le barrage d'Assouan a quant à lui permis la formation du lac Nasser, réservoir artificiel d'eaux douces frontalier du Soudan. Un fort développement agricole de la vallée inondable s'en est suivi favorisant la rencontre des troupeaux soudanais et égyptien (passage du VFVR du sud vers la région du Caire favorisé par la sensibilité du cheptel égyptien qui n'avait jamais été mis en contact avec l'arbovirose).

bruit du VFVR est donc fortement suspectée (Ahmed Kamal, 2011, Chevalier et al., 2009). En Egypte, elle pourrait s'accompagner d'introductions de nouvelles souches virales par l'introduction d'animaux depuis le Soudan et le Kenya (zone d'endémie) par le biais du commerce (Abd El-Rahim et al., 1999).

1.3.4.3. *Les mares temporaires des zones arides*

Fonctionnement de l'écosystème : La région du Ferlo (nord du Sénégal) et les oueds⁴ du Moyen-Orient en sont des exemples. Soumises à un climat désertique, ces régions sont ponctuées de mares temporaires qui se vident et se remplissent très rapidement au cours de la courte saison des pluies. Les points d'eau ainsi formés constituent des sites d'abreuvement pour les troupeaux de la région. Les zones voisines de ces mares sont des zones de pâturage importantes. Ici, les flambées ne semblent pas coïncider avec des variations importantes de la pluviométrie. Des études d'association de facteurs environnementaux, tels que la taille de la mare ou sa localisation, avec l'apparition des épizooties ont été menées (Chevalier et al., 2004, Chevalier et al., 2005, Chevalier et al., 2009) conduisant à une meilleure compréhension de la transmission du VFVR au sein de cet écosystème.

- *Le cas de la région du Ferlo (nord du Sénégal)* : Au cours de la saison des pluies, ces points d'eau temporaires constituent la source d'abreuvement des troupeaux (Fontenille et al., 1998) qui convergent vers cette vaste zone de pâturage. Il semblerait que la dynamique intra-saison des pluies soit à l'origine de la dynamique vectorielle de cette zone (Mondet et al., 2005). L'irrégularité de la pluviométrie entraîne une variation importante des niveaux de remplissage des mares, favorisant ainsi l'éclosion de plusieurs générations de population d'*Aedes* au sein d'une même saison pluvieuse (Chevalier et al., 2005). Les populations de *Culex* ayant besoin d'eau libre pérenne pour survivre, elles sont assez peu représentées dans cette zone. Toutefois, les populations d'*Aedes* permettraient d'initier l'amplification du virus alors que les populations de *Culex* favoriseraient sa diffusion (Soti et al., 2013, Soti et al., 2012). Les vecteurs de la zone sont *Ae. vexans* (permettant l'enzootie avec *Ae. ochraceus* et *Ae. dalzieli*) et *Cx. poicilipes* dont les mares temporaires sont les principaux gîtes larvaires (Fontenille et al., 1998, Zeller et al., 1997). Lorsque les mares s'assèchent, au cours de la saison sèche, les troupeaux et leurs bergers convergent vers la vallée du fleuve Sénégal (écosystèmes irriguées adjacent à un grand fleuve) au nord de la région du Ferlo, permettant ainsi la liaison entre les deux écosystèmes et probablement l'entretien du cycle épidémiologique du VFVR.

- *Le cas des oueds du Moyen Orient* : Suite aux rares mais fortes pluies de la saison des pluies les oueds entrent en crues et inondent de grandes plaines alluviales transformées pour l'occasion en vaste zones cultivées. La boue charriée par les oueds rend cet écosystème très favorable aux populations d'*Aedes* alors que de petites populations de *Culex* peuvent s'établir près des cultures. Ici, la dynamique vectorielle pourrait alors être semblable à celle de la région du Ferlo (Abdo-

⁴ Cours d'eau intermittent qui se remplissent pendant la courte saison des pluies et sont asséchés le reste de l'année.

Salem, 2004). Les principaux vecteurs de la région sont *Ae. vexans*, *Cx. tritaeniorhynchus* et *Cx. pipiens*.

Maintien du VFVR pendant les périodes inter-épizootiques : Ici, et de la même manière que dans les zones de *dambos* d'Afrique de l'est, ce sont probablement les capacités de transmission verticales des populations d'*Aedes* (même si elles n'ont jamais été démontrées pour ces espèces d'*Aedes*) qui entretiennent le cycle épidémiologique au sein de l'écosystème de mares temporaires.

1.3.4.4. Vers un nouvel écosystème propice au VFVR

A Madagascar, contrairement aux épidémies/épizooties est-africaine, les systèmes de prédiction de périodes à fort risque épizootique basés sur de l'imagerie satellite et des prévisions météorologiques n'ont pas permis de prévoir les flambées épizootiques survenues en 1990-1991 et 2008-2009. L'absence ou la faible présence des *Aedes* dans la zone tempérée et montagneuse de l'île (i.e. les hautes terres), évoque le fonctionnement du cycle épidémiologique dans l'écosystème irrigué du Sénégal, dominé par les populations de *Culex*. Toutefois, l'existence d'une saison sèche et froide dans cette zone d'altitude suggère un fonctionnement encore différent de celui-ci.

Les îles de l'Océan Indien, n'ayant pas échappé à la mondialisation, ont vu leurs échanges commerciaux s'intensifier avec le continent Africain. De par leur isolement géographique relatif, les îles de l'Océan Indien bénéficient d'une biodiversité toute particulière caractérisée par un fort niveau d'endémisme. Comme suggéré par Zeller (1998), l'existence d'hôtes, vecteurs et virus spécifiques à ces îles pourrait favoriser l'émergence de cycles épizootiques particuliers.

1.4. MADAGASCAR : LA FVR DANS UN ECOSYSTEME TEMPERE ET MONTAGNEUX

1.4.1. Succession d'épidémies

Le VFVR fut isolé à Madagascar pour la première fois en 1979 depuis un pool de 12 espèces de moustiques (dont 4 espèces d'*Anophèles* et 6 espèces de *Culex*) collectés au cours de la saison des pluies dans la forêt de Perinet (Fontenille et al., 1988a, Fontenille et al., 1988b) localisée sur les hautes terres, à proximité de la capitale d'Antananarivo. Aucune séroconversion ou cas clinique n'avait alors pu être observé dans la population animale et humaine. Cette situation se maintint jusqu'en mars 1990, date qui marqua les premières épizooties et épidémies de FVR. Celles-ci survinrent à nouveau dans cette même zone des hautes terres et sur la côte-est entre février à avril 1991. Au cours de ces deux périodes, de nombreux cas animaux et humains furent décrits (Morvan et al., 1991a, Morvan et al., 1992a, Morvan et al., 1992b, Morvan et al., 1991b). Cependant, malgré l'analyse d'un millier de moustiques aucune trace de virus n'a pu être révélée chez les vecteurs potentiels de la zone. Des études sérologiques longitudinales mises en place dans les années qui ont suivi (1990 à 1998) sur les ruminants domestiques de la zone d'émergence, des zones environnantes, des zones à forte densité d'élevage et de l'abattoir de la capitale, avaient suggéré une

circulation virale active et diffuse sur une grande partie du territoire malgache (1990 à 1992) suivie d'une circulation à bas bruit (1996 à 1998). Malgré l'analyse de près de 150 000 moustiques de plusieurs genres mais tous reconnus compétents pour la FVR sur le continent africain, aucun virus n'a pu être isolé au cours de cette période. Par la suite plus aucune trace de circulation du VFVR n'a pu être détectée. Les années 2008 et 2009, furent marquées par la réapparition du virus au cours des deux saisons des pluies successives (janvier à mai 2008 puis novembre 2008 à mars 2009), chez l'homme et l'animal (Andriamandimby et al., 2010). Les premières enquêtes sérologiques transversales ont montré une large répartition de la maladie (séroprévalence bovine de 15 à 40%) (Jeanmaire et al., 2011) dans l'ensemble du pays. Des écosystèmes très variés ont été concernés : écosystèmes (i) forestiers des hautes terres (humide et froid) ; (ii) « sahélien-like » du Sud de l'île ; (iii) de rizières des hautes terres ; et (iv) zone tropicale du Nord-Ouest. L'implication des vecteurs fut à nouveau suggérée du fait de la relation temporelle entre épizooties/épidémies et saisons des pluies. Cette fois une souche de VFVR fut isolée chez 3 espèces de vecteurs (*An. squamosus*, *An. coustani*, *Cx. antennatus*) dans la zone sud des hautes terres de Madagascar (Ratovonjato et al., 2010).

1.4.2. L'élevage des ruminants

De par son apport en protéines alimentaires (viande, lait), force de traction (valorisation des sols), fumure (enrichissement des sols) ou encore cuirs et peaux, l'animal joue un rôle déterminant dans les systèmes de productions locaux et l'autosuffisance alimentaire. Outre les pertes économiques engendrées par la mortalité néonatale élevée et les forts taux d'avortements, la FVR affecte lourdement les échanges commerciaux d'animaux et de produits animaux. En Afrique où l'agriculture et l'élevage tiennent une grande place dans la société et les traditions (système d'épargne, héritage, dot, etc.), l'apparition d'une épizootie de VFVR a de lourdes conséquences économiques sur l'ensemble des foyers du secteur agricole. A Madagascar, grâce à l'étendue du pâturage naturel et en l'absence d'un système agroindustriel développé, le mode d'exploitation du cheptel est de type extensif (Ssartirano et al., 1990). L'élevage (i.e. volaille, bovins, ovins, caprins et porcins) y concerne une grande majorité de la population et représente 15% du PNB qui se chiffre à près de 4 milliards de dollars. L'agriculture représente quant à elle 40% de celui-ci.

Les bovins dont la population totale atteint les 10 millions de têtes sur l'île, sont très largement représentés autour de la capitale qui compte un grand nombre d'abattoirs et boucheries. La région Analamanga comptabilise plus d'un million de têtes à elle seule (près de 2 millions pour la province d'Antananarivo : **Figure 1.9**). Inversement, malgré un cheptel total de petits ruminants avoisinant les 2,3 millions de têtes, il est très difficile de parler de filière ovine et/ou caprine à Madagascar (Nicolas, 2010). De manière générale, ces espèces sont majoritairement présentes dans le grand Sud de l'île (i.e. zone aride de type sahélien) qui est aussi une des deux grandes zones d'élevage bovin à Madagascar (i.e. zones d'élevage au Nord-Est et au Sud de la grande île). Les petits ruminants sont conduits depuis la zone d'élevage du Sud, par camions, jusqu'à la capitale où

les grossistes et collecteurs réceptionnent les troupeaux. Les animaux sont ensuite très vite vendus aux consommateurs (i.e. vente directe grossiste-consommateur) et aux grandes surfaces de la capitale. Il n'existe donc aucun élevage au sens strict d'ovins ou de caprins sur les hautes terres où les conditions climatiques sont inadaptées. Il semblerait donc que cette zone d'altitude ne soit qu'une zone de transition entre la zone d'élevage et l'assiette du consommateur. En 2010, on comptait autour de la capitale (i.e. province Antananarivo) moins de 9000 têtes de petits ruminants (i.e. espèces confondus) dont 10% seulement étaient des caprins. La viande de ces animaux ne semblent pas faire partie des habitudes alimentaires de la population locale. Des enquêtes auprès des grossistes et collecteurs autour de la capitale ont révélé que les ventes d'ovins et caprins étaient maximales à l'approche des périodes de fêtes musulmanes. De la même manière, ces enquêtes, étendues à l'ensemble des hautes terres, n'ont permis d'identifier que de très rares et petits troupeaux d'ovins/caprins dans la zone tempérée et montagneuse (Nicolas, 2010). Bien souvent, il s'agit seulement de 2 ou 3 petits ruminants associés à un troupeau de bovins⁵. Malgré leur sensibilité au VFVR, les ovins et caprins ne seront donc pas inclus dans les travaux de recherches présentés ci-après.

1.4.3. La zone tempérée et montagneuse

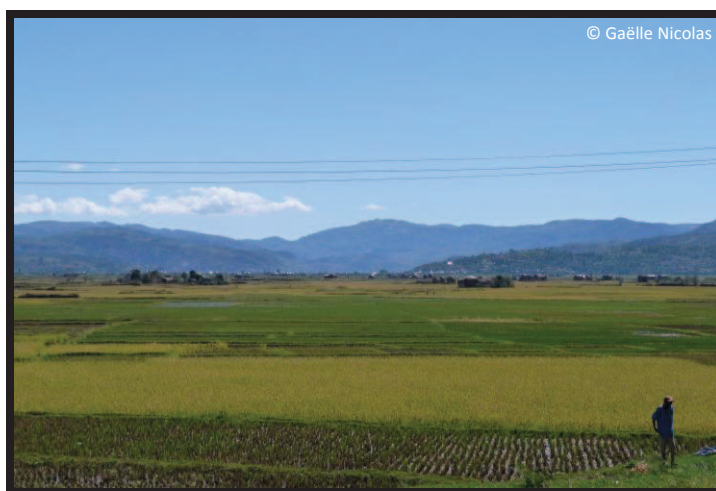


Figure 1.8 : L'agriculture des hautes terres © Photo personnelle. Ces terres cultivées, situées le long de la RN7 (en direction d'Antsirabe) à près de 1200m d'altitude se constituent de mosaïques de rizières et de cultures de carottes et de navets.

Les hautes terres de Madagascar se caractérisent par une altitude moyenne supérieure à 1200m et l'alternance de deux saisons : (i) l'hiver austral (sec et froid) de mai à octobre et (ii) l'été austral (humide et chaud) de novembre à avril. Les températures y oscillent généralement entre 4°C (ex. 0°C à Antsirabe en hiver) et 30°C (en été) avec de grandes variations entre le jour et la nuit (amplitude pouvant atteindre 13°C). Ce climat tropical d'altitude est favorable à l'agriculture qui est fortement dominée par la riziculture (**Figure 1.8**). Cette zone d'altitude, soumise aux cyclones

⁵ L'ensemble de ces données sur les filières de ruminants (bovins, ovins, caprins) ont été recueillies dans le cadre de mon stage de Master 2 SAEPS, réalisé à Madagascar sur l'ensemble des hautes terres

pendant l'été austral, n'est donc à priori pas favorable au maintien des populations de moustiques tout au long de l'année. Toutefois, elle fut lourdement affectée au cours des épidémies/épizooties de 2008-2009 (Chevalier et al., 2011, Jeanmaire et al., 2011).

1.4.3.1. Localisation de la zone d'étude

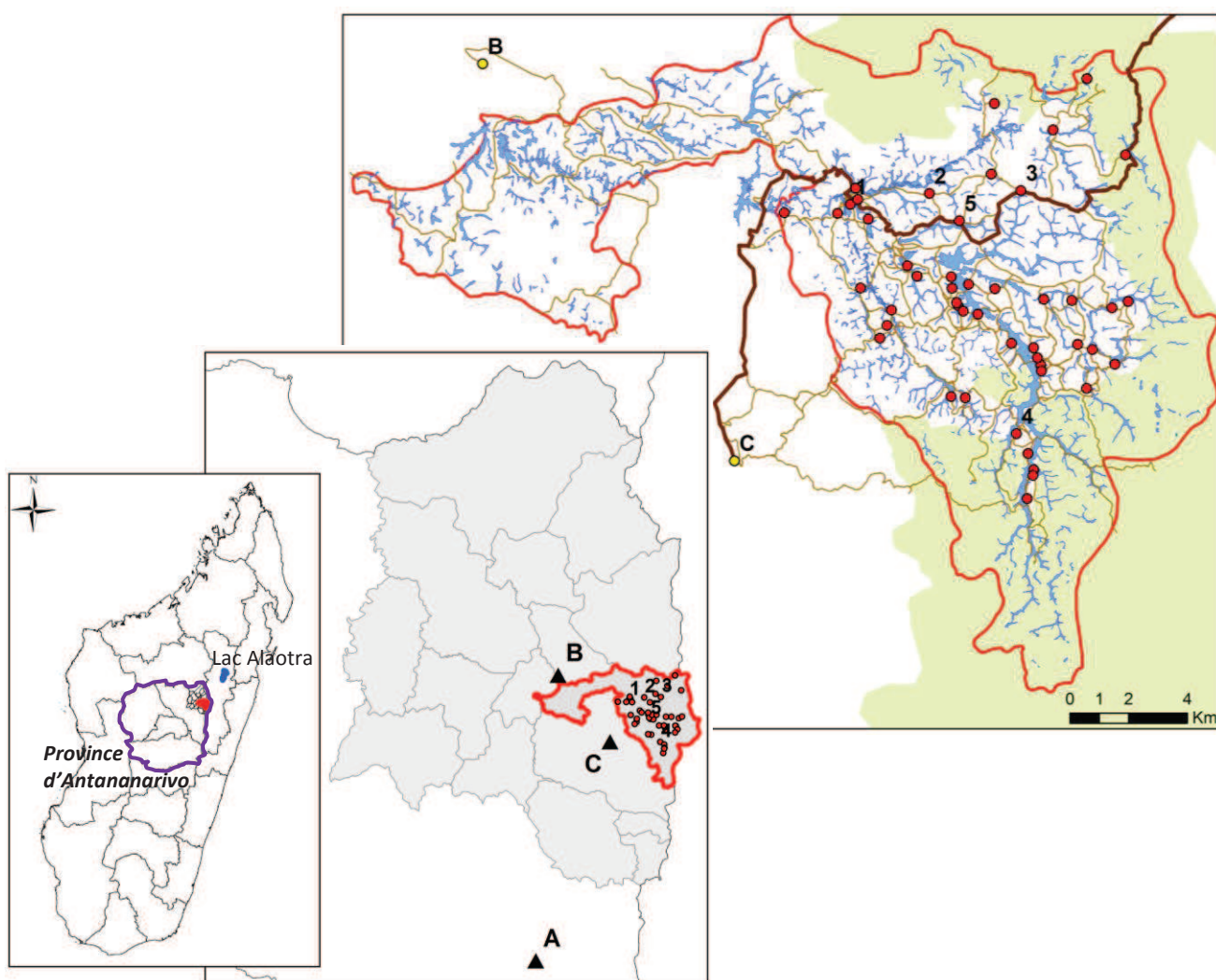


Figure 1.9 : Localisation du village Anjozorobe (C) et des marchés de bovins (A-Ambatomena; B-Antanandava) qui approvisionnent la zone d'étude (ligne rouge) et les villages suivis (points) (1-Amboanonoka; 2-Ambongamarina; 3-Antanifotsy; 4-Ambohimiarama; 5-marché bimensuel Ambatolampy). La zone d'étude située à l'extrémité nord-est de la province d'Antananarivo (ligne violette) dans la région d'Analamanga et le district d'Anjozorobe (gris) est parcourue par un réseau de petites pistes et chemins (fines lignes marron) ainsi que de rizières (bleu). La piste principale (épaisse ligne marron) traverse la commune depuis le village d'Anjozorobe vers la région du lac Alaotra.

La zone d'étude est la commune Ambongamarina (i.e. zone pilote du projet Rift-OI) qui constitue, au côté de 17 autres communes, le district d'Anjozorobe (**Figure 1.9**) dont l'altitude moyenne avoisine les 1280 m. Un cordon de forêt, vestige de la forêt primaire autrefois présente dans la région, ceinture cette zone d'étude et l'isole quelque peu des communes voisines. La commune Ambongamarina se compose de nombreuses rizières et terres cultivées, irriguées grâce à divers systèmes (*e.g.* rivières, canaux d'irrigations, marécages, etc.) qui constituent ainsi des

habitats favorables aux moustiques vecteurs. Parcourue par un réseau de petits chemins, la voie d'accès principale permettant la liaison de la zone d'étude aux communes voisines est une piste en provenance de la ville d'Anjozorobe (à l'ouest) et reliant la région du Lac Alaotra, aussi connu sous le nom de grenier à riz de Madagascar (au nord-est), à travers la forêt primaire. Difficile d'accès, notamment en saison des pluies (novembre à avril) au cours desquelles les voies d'accès se transforment en torrent de boue, les habitants de la zone d'étude ont pour habitude de se déplacer en charrette (tirée par 1 à 2 bovins) à vélo ou à pied. De par l'altitude élevée des hautes terres, la température annuelle moyenne est de 18°C. Le climat est tempéré et humide et se caractérise par deux saisons distinctes. L'hiver austral, sec et froid, dure de mai à octobre alors que la saison des pluies (été austral), humide et chaud, dure de novembre à avril. Les températures hivernales moyenne de la zone d'étude avoisinent les 9°C en août (mois le plus froid) mais peuvent atteindre, en moyenne, 27°C en novembre (Goodman et al., 2007). Ce contexte climatique et l'absence de moustique du genre *Aedes* (transmission verticale) dans la zone (Tantely et al., 2013) font que celle-ci n'est à priori pas favorable à une transmission vectorielle ni au maintien du virus dans la population de vecteur pendant les périodes hivernales. La commune Ambongamarina fut toutefois lourdement affectée à plusieurs reprises par des épidémies de VFVR (i.e. 1990-1991 et 2008-2009) (Andriamandimby et al., 2010, Jeanmaire et al., 2011).

1.4.3.2. *Ethnographie de la zone d'étude*

D'après le recensement de la population humaine de 2011, la commune Ambongamarina compterait 6500 habitants dont une majorité d'enfants. La même année, au cours de la campagne de vaccination annuelle, la population bovine fut estimée par les services vétérinaires malgaches à près de 2200 têtes de bétails, la taille des troupeaux pouvant varier de 1 à 15 bovins par agro-éleveurs. Seul un troupeau d'une cinquantaine de petits ruminants (ovins et caprins) est présent dans la zone. Du fait de la recrudescence des vols de zébus dans la zone, et plus largement sur l'axe nord-sud, entre la zone d'élevage du nord (Région de Majunga) et le district d'Anjozorobe, les habitants de petits villages isolés (2-3 maisons environs) ou possédant peu de bovins ont pris l'habitude de parquer leurs animaux ensembles ou dans d'autres villages chez des amis ou de la famille. Les bovins sont ici communément utilisés en agriculture : labour, repiquage des rizières ou transport des récoltes ; ou abattus lors de fêtes traditionnelles incluant les mariages, décès ou le jour de la fête nationale (26 juin).

La population de la zone se compose d'agro-éleveurs ayant pour activité principale la riziculture. Celle-ci se traduit par une période de repiquage de novembre à janvier suivie par la récolte du riz de mars à mai. Les agro-éleveurs de la zone possédant des rizières en bordure de point d'eau ou rivière permanente, peuvent bénéficier d'une première période de repiquage de juillet à août qui fournira une récolte supplémentaire de riz de décembre à janvier. Ceux-ci pourront alors repiquer rapidement juste après cette récolte et récolter de nouveau vers avril-mai (**Figure 1.10 et 2.1**). Ces dernières années, les pluies viennent à tarder (décembre-janvier au lieu de novembre). Un retard des récoltes peut alors survenir pouvant entraîner des difficultés dans le maintien d'un bon

rendement rizicole. L'augmentation d'activité pendant les périodes de travaux agricoles a des conséquences directes sur les besoins en force de labour et de traction et par conséquent en bovins adaptés à ces travaux. Les pratiques commerciales de la zone ainsi que leur saisonnalité rattachées aux périodes de travaux agricoles sont abordées dans le chapitre suivant. Les échanges commerciaux de bovins avec l'extérieur de la zone d'étude peuvent se produire dans les villages des agro-éleveurs des communes voisines ou sur des marchés de bétails. La production laitière est anecdotique et strictement dédiée à la consommation familiale. Aucun réseau laitier n'existe au sein de la zone d'étude. Un seul éleveur de cette zone possédant des ovins/caprins⁶ a pu être identifié (Nicolas, 2010).



Figure 1.10 : Structure du paysage rizicole de la zone d'étude © Photos personnelle. Lorsque le repiquage des rizières se déroule en fin d'année (A et D : ~ décembre), la récolte pourra se faire en fin de saison des pluies (B : ~ mai). Les rizières proches de points d'eau permanents peuvent être repiquées pendant l'hiver et donner une récolte supplémentaire autour de décembre-janvier (C : rizières immatures d'octobre).

⁶ L'éleveur commença son activité en 2007, avec l'achat de 30 petits ruminants arrivés dans le village par camion, depuis un élevage du Sud (passage par un intermédiaire de la capitale). Depuis lors, l'élevage est en autorenouvellement et dû être scindé en 2 troupeaux en 2011 (~ 60 têtes, espèces confondues). Lors des épidémies de 2008, l'éleveur en question, a déclaré 2 morts ainsi que des malades mais sans symptômes caractéristiques pouvant être reliés au VFVR et aucun avortement.

Compte tenu des connaissances actuelles sur le VFVR, de nombreuses questions furent soulevées quant à l'existence d'un cycle permettant le maintien du virus sur les hautes terres de Madagascar. L'existence dans cette zone d'une longue saison sèche et froide pendant laquelle les vecteurs ne peuvent à priori pas se maintenir fait que celle-ci est à priori non favorable à la circulation de la FVR. Ceci suggère un fonctionnement qui diffère du cycle épidémiologique « classique » de la FVR avec une implication peut-être plus marginale des vecteurs. Trois hypothèses peuvent être posées afin d'expliquer la réémergence du VFVR sur les hautes terres.

- 1) le virus a continué à circuler à bas bruit entre les ruminants et les vecteurs sans causer d'épizootie,
- 2) le virus est maintenu dans un cycle selvatique forestier par des réservoirs sauvages de types rongeurs,
- 3) le virus a été réintroduit à partir de zones infectées par le biais d'importation de bovins virémiques.

Article 1 (Publié) :

Balenghien T, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Failloux AB, Jean José Nipomichene TN, **Nicolas G**, Rakotoharinome MV, Roger M, Zumbo B (2013). Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the South-West of the Indian Ocean: A review. *Vet Res.* 44 : 78.

Tous les auteurs ont également contribué à la rédaction et sont donc des premiers auteurs. Placement par ordre alphabétique.

Après avoir rappelé le contexte particulier de la circulation du VFVR sur les hautes terres de Madagascar, la problématique de cette thèse et ses objectifs sont énoncés. Afin de répondre à ces questions de recherche, le présent manuscrit s'articule autour de 2 chapitres présentant les travaux personnels, et d'une discussion générale. Les travaux personnels sont présentés sous la forme de trois articles publiés ou soumis, précédés chacun d'un résumé en français présentant les principaux résultats. Une courte transition ainsi qu'un court résumé introduisent et clôturent chacune de ces parties.

REVIEW

Open Access

Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the south-west of the Indian Ocean

Thomas Balenghien^{1†}, Eric Cardinale^{1,2†}, Véronique Chevalier^{3†}, Nohal Elissa^{4†}, Anna-Bella Failloux^{5*†}, Thierry Nirina Jean Jose Nipomichene^{4†}, Gaelle Nicolas^{3†}, Vincent Michel Rakotoharinome^{6†}, Matthieu Roger^{1†} and Betty Zumbo^{7†}

Abstract

Rift Valley fever virus (*Phlebovirus*, Bunyaviridae) is an arbovirus causing intermittent epizootics and sporadic epidemics primarily in East Africa. Infection causes severe and often fatal illness in young sheep, goats and cattle. Domestic animals and humans can be contaminated by close contact with infectious tissues or through mosquito infectious bites. Rift Valley fever virus was historically restricted to sub-Saharan countries. The probability of Rift Valley fever emerging in virgin areas is likely to be increasing. Its geographical range has extended over the past years. As a recent example, autochthonous cases of Rift Valley fever were recorded in 2007–2008 in Mayotte in the Indian Ocean. It has been proposed that a single infected animal that enters a naive country is sufficient to initiate a major outbreak before Rift Valley fever virus would ever be detected. Unless vaccines are available and widely used to limit its expansion, Rift Valley fever will continue to be a critical issue for human and animal health in the region of the Indian Ocean.

Table of contents

1. Disease and transmission
2. Mosquito vectors
3. Virus-vector interactions
4. Diagnosis and surveillance
5. Prevention and control
6. Future of RVF on islands of the Indian Ocean
7. Competing interests
8. Authors' contributions
9. Acknowledgments
10. References

1. Disease and transmission

Rift Valley fever (RVF) is an emerging zoonotic vector-borne disease representing a threat to animal and human health, and livestock production. Abortions and high mortalities in newborns are observed in animals [1,2]. In

humans, symptoms vary from a flu-like syndrome to encephalitic, ocular or hemorrhagic syndrome. The case fatality rate of the latter form can be as high as 50% [3].

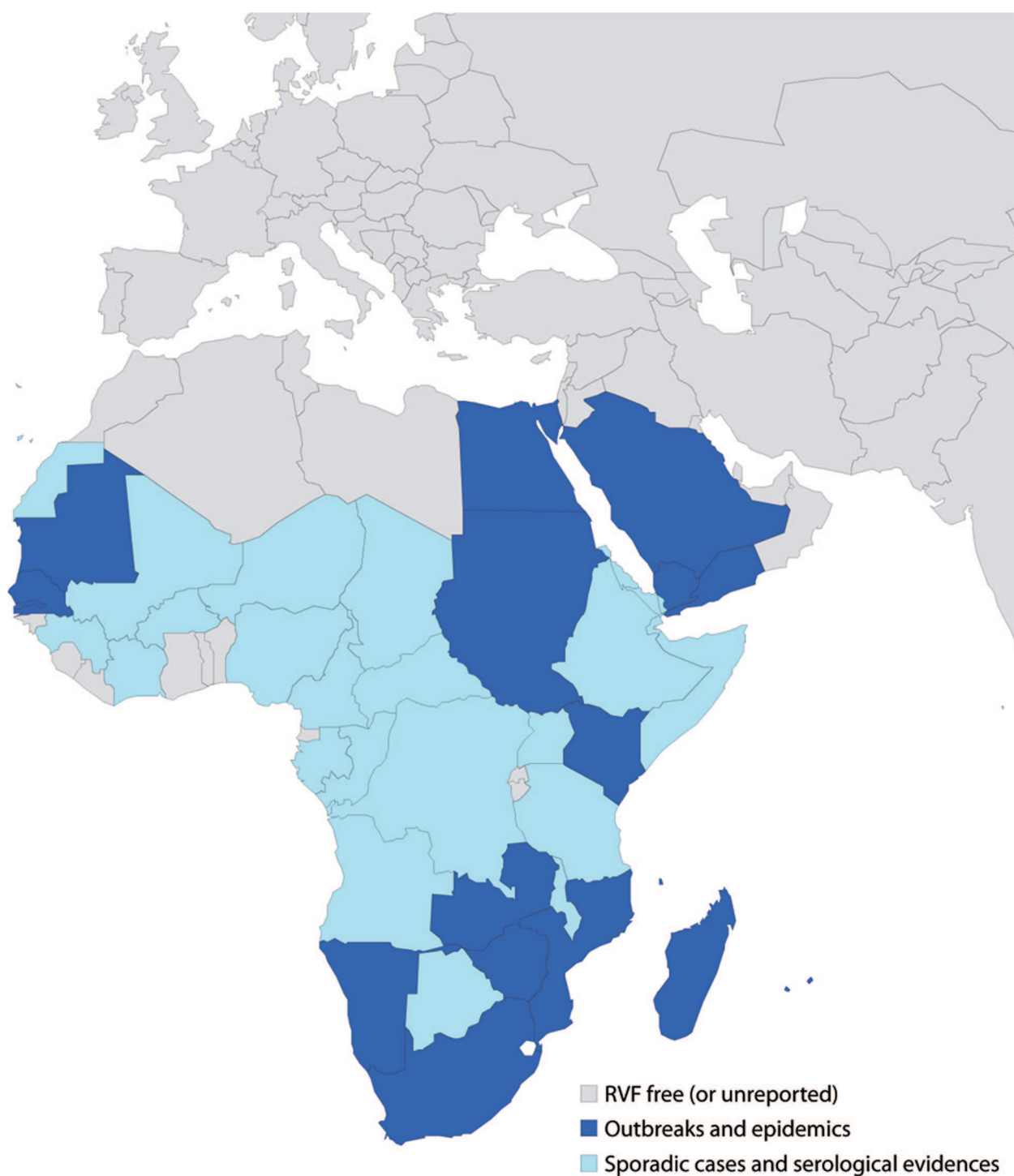
Since its first isolation in 1930 in Kenya [4], RVF outbreaks have been reported in most sub-Saharan countries, especially the Rift Valley in Kenya and Tanzania [5] (Figure 1). Subsequent outbreaks with human cases have been reported in South Africa [6] and the Nile Valley from Sudan to the Egyptian delta [7]. The disease spread from continental Africa to Madagascar in 1991 [8–11] and in the Arabian Peninsula in 2000 [12]. In Madagascar, RVFV was isolated for the first time in 1979 from pools of mosquitoes captured during the rainy season in the primary rain forest of Perinet, Moramanga district [13]. The most recent RVF outbreaks were detected in Somalia (2006–2007) [14], Kenya (2006–2007) [15], Tanzania (2007) [14], Sudan (2007–2008) [16], Madagascar (2008–2009) [17], South Africa (2008, 2009, and 2010) [18], Mauritania (2010) [19], Botswana (2010) [20], and Namibia (2010) [21]. In Mayotte, sporadic cases in livestock have been recorded since 2004 with human cases detected in 2007–2008 and 2011. While RVF was originally

* Correspondence: anna-bella.failloux@pasteur.fr

†Equal contributors

⁵Institut Pasteur, Department of Virology, Arboviruses and Insect Vectors, 25–28 rue du Dr Roux, 75724 Paris, cedex 15, France

Full list of author information is available at the end of the article



adapted from Chevalier *et al.* (2010) [84]

Figure 1 Geographical distribution of Rift Valley fever. Rift valley fever is historically endemic to many countries of sub-Saharan Africa. It spread from continental Africa to Madagascar in 1991 and in the Arabian Peninsula in 2000. In Mayotte in the Indian Ocean, RVF cases have been reported since 2004.

associated with livestock mortality, recent outbreaks have resulted in increased fatality rates in humans [16].

Rift Valley fever virus (RVFV) is transmitted among ruminants by mosquito bites mainly belonging to the *Aedes* and *Culex* genera and by direct contact with body fluids of viremic animals. Moreover, biological or mechanical transmission of RVFV was reproduced experimentally with other hematophagous flies but field relevance of these transmission routes are still unclear [22,23]. Humans are mainly infected by close contact with blood, excreta of infected animals, consumption of raw milk [24], and in some rare cases, through mosquito bites [25] (Figure 2).

RVFV circulates between animals within an enzootic cycle during most years, but may become epizootic during wet years in regions such as East Africa. Virus is maintained during dry seasons in desiccation-resistant eggs of several *Aedes* species which have acquired the virus by vertical transmission [26]. For example, in East Africa, flooding of natural excavations lead to the hatching of large numbers of *Aedes* (*Aedimorphus* and *Neomelaniconion* subgenera) eggs initiating viral circulation. Movements of viremic animals along trade routes have been suspected to be responsible for the virus spreading [27]. Unless vaccines are used on a large scale in Africa, RVF will continue to be a significant problem with the fear of being introduced into western countries.

In the Indian Ocean, RVF was described in Madagascar, Mayotte and other islands of Comoros. In Madagascar, RVFV was first isolated in 1979 from mosquitoes [28]. The isolated viral strains were closely related to Egyptian strains. Later, epizootics in 1990 involved viral strains genetically close to strains from Zimbabwe [11,29]. The first human cases were only reported during the 2008 outbreak; 417 cases were suspected with 59 laboratory confirmed, and 19 deaths [17]. The proximity with East Africa may favor recurrent RVF introduction via livestock trade [29]. A survey conducted in 2009 in cattle from a pilot area in Madagascar highlands demonstrated a recurrent circulation of RVFV [30]. In this temperate and mountainous region, the climate is not favourable to RVFV vectors. Therefore, the involvement of cattle in virus circulation and persistence was suspected. In the same area, two distinct trading practices have been described [31]: usual trade and a traditional barter practice named *kapsile*. To conclude the barter, the applicant has to exhibit his cattle allowing frequent contact between animals and people. Social network analysis methods suggested that networks could be formed by preferential attachment mechanisms, due to a better reputation of some breeders or villages. The results highlighted the need for a careful description of exchange practices for the understanding of the RVFV circulation mechanisms. Due to links with markets located in RVFV-affected areas during the 2008–2009 outbreak,

the usual trade network could support virus introduction from other parts of Madagascar. A protective effect of the village distance to the nearest water point which suggested a vector-borne transmission could partly support disease transmission in the highlands area.

In Mayotte, a human case was reported in August 2007 suggesting an autochthonous circulation of RVF on this island of the Comoros archipelago [32]. Amongst the 488 sera sampled from ruminants, 32.8% were found to be serologically positive during the 2009 dry season [33]. Serological surveys of ruminants showed a RVF circulation on Mayotte as early as 2004 without any human or animal cases detected [34].

2. Mosquito vectors

Eighteen out of more than 65 mosquito species described as potential vectors of RVFV worldwide, have been found in Madagascar [28]. *Aedes* species of the subgenus *Neomelaniconion*, incriminated in the vertical transmission of RVFV in Kenya were also present on the island [28]. Four periods can be defined in RVF history in Madagascar:

- (i) 1979 with the first detection of RVFV. The virus was first isolated in 1979 from multispecific pools of *Anopheles* (*An. coustani*, *An. fuscicolar*, *An. pauliani*, *An. squamosus*), *Culex* (*Culex simpsoni*, *Cx. vansomereni*, *Cx. antennatus*, *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. annulioris*, *Cx. univittatus*), *Mansonia uniformis* and *Coquillettidia grandidieri* [35] during the rainy season in the forest area of Périnet in the district of Moramanga. However, this study was not able to give the accurate implication of each species in the RVF transmission or their role in the maintenance of the virus during the inter-epizootic period.
- (ii) 1990–1991 with the first epizootics. During the first epizootics of RVF in the Malagasy livestock described in the east coast and the highlands, respectively, in 1990 and 1991, thousands of mosquitoes were collected but no virus was isolated [8–11].
- (iii) 1993–2008 with RVFV detected in Malagasy cattle during the inter-epizootic period. From 1993 to 2008, the virus was not detected in more than 150 000 mosquitoes tested (*Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Aedemomyia*, *Coquillettidia*, *Eretmapodites*, *Mansonia*, and *Uranotaenia*) despite its circulation in livestock and its maintenance at a low level [28,36,37].
- (iv) 2008–2009 with the last epizootic. Recently, in 2008–2009, RVF was recorded in humans and cattle in several districts of Madagascar [17] with a broad distribution of the virus on the island [38]. These re-emergences during two rainy seasons suggested the role of mosquitoes in the transmission of RVF:

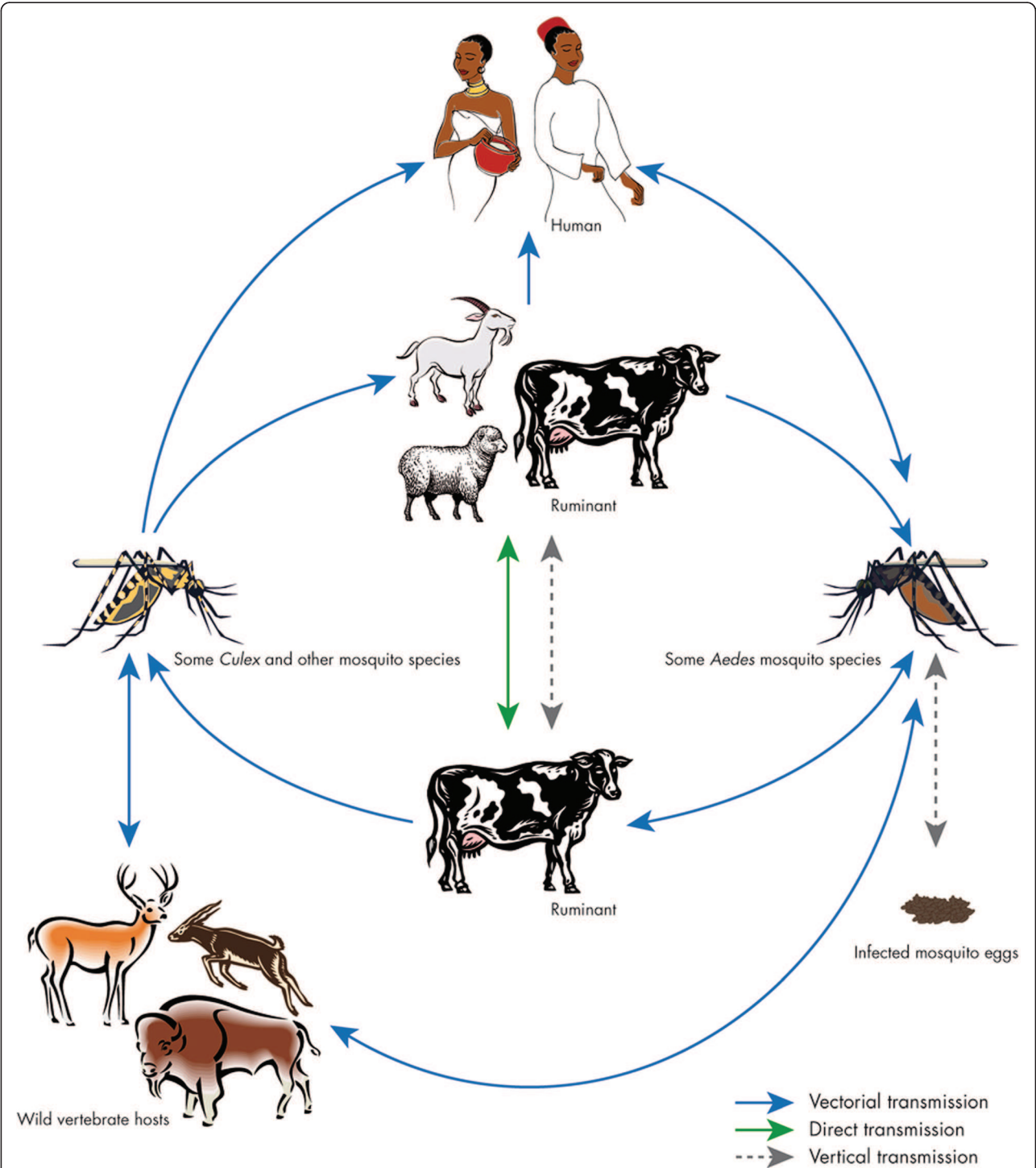


Figure 2 Cycle of Rift Valley fever. The virus can be maintained in an enzootic cycle involving *Aedes* mosquitoes which are able to transmit the virus vertically to their offspring. Epizootic outbreaks are often linked with unusual rains or warm seasons, favoring the hatching of infected *Aedes* eggs that are then able to initiate the virus circulation. Subsequently, large numbers of secondary vectors belonging to the *Culex* genus could be infected and induce the emergence of epidemic/epizootic outbreaks. Transmission to humans occurs through direct contact with high virus loads when aborted fetuses are manipulated.

(1) RVFV has been detected and isolated from three mosquito species, namely: *An. coustani*, *An. squamosus/cydippis* and *Cx. antennatus*, captured in three districts of the province of Fianarantsoa, in the Central Highlands [39]; (2) a risk factor study carried out with cattle in 2009 reinforced this assumption [30]; and lastly, (3) their zoophilic and opportunistic anthropophilic behavior in the absence of household hosts allow assuming the implication of these species in the RVF transmission in Madagascar [40]. Other RVF vector species identified as a potential vector in Saudi Arabia (*Cx. tritaeniorhynchus* in 2000 [41], Egypt (*Cx. pipiens* in 1977–78 [27,42], Kenya (*Ae. durbanensis* and *An. pharoensis* in 1981–84 [26]) have also been found in Madagascar. During these episodes of RVF circulation in Madagascar, no studies on vector competence were undertaken. Indeed, the implication of none of these eighteen species involved in the transmission of RVFV in Madagascar has been corroborated. But according to their abundance, their trophic preference towards animals (especially, zebu) and their involvement in the transmission of RVFV in other countries, *An. coustani*, *An. squamosus/cydippis*, *Cx. antennatus*, *Cx. univittatus*, *Cx. tritaeniorhynchus*, *An. pharoensis*, *Cx. pipiens*, *Cx. quinquefasciatus*, *Ae. durbanensis* and *Ae.* (subgenus) *Skusea* could act as potential vectors in Madagascar. The last two species are abundant only in the southern part of the island [43].

On the Comoros Islands, RVFV was isolated for the first time in 2007 consecutively to important epizootics occurring in East Africa in 2006 [32]. In 2008–2009, the presence of RVFV was confirmed in domestic ruminants [33,34] and in some inhabitants of Mayotte [44]. The region of the Indian Ocean presents a particular interest for RVF emergence since human displacements and animal exchanges with continental Africa are important. In addition, island ecosystems may present a particular biodiversity (usually a low specific richness but a high level of endemism due to adaptive radiation) favouring the occurrence of particular virus/vector/vertebrate systems. Indeed, a recent inventory in Mayotte described 40 mosquito species belonging to 9 genera.

In Mayotte, an ongoing 2-year survey has been carried out to describe diversity, population dynamics and host-feeding patterns of mosquitoes in five ruminant farms. Adult collections were performed every 4 weeks during 3 consecutive nights using light and CO₂-baited traps. Moreover, twenty-four-hour collections were made on one site using human-, sheep-, and goat-baited traps to describe host-feeding patterns and circadian activities.

After a one-year survey, about 7900 mosquitoes belonging to 19 species and 4 genera (*Culex*, *Eretmapodites*, *Aedes*, *Anopheles*) were collected during 24–48 sessions of adult collections per site and 6 sessions of host-baited trap collections. *Culex quinquefasciatus* and *Eretmapodites quinquevittatus* were the most abundant species collected on humans and sheep. *Cx. quinquefasciatus* and *Er. quinquevittatus* were shown to develop low to moderate infection rates [45]. In host-baited traps, two anthropophilic mosquitoes *Culex antennatus* and *Aedes albopictus*, and *Culex decens*, a non-mammalophilic mosquito, were found abundantly. Other species were captured at lower densities in CO₂ or light-baited traps. *Eretmapodites subsimplicipes* and *Aedes aegypti* were found in host-baited traps but not in CO₂ or light-baited traps highlighting the need for complementary methods to be included such as larval collections to better describe mosquito diversity and abundance.

3. Virus-vector interactions

Three major RVFV lineages are described corresponding to Egyptian, West African and East African strains [46]. Interestingly, the virus isolated in Madagascar in 1990 belongs to the same lineage as the Kenyan isolate of 1997 [47]. RVFV strains isolated from the Arabian Peninsula were closely related to the Kenyan isolates [41,48,49]. By analyzing more carefully each of the three segments of the genome, several strains resulted from reassortments between strains from different genotypes [50]. Such a phenomenon is not unexpected for a virus with a segmented genome but this could be a strategy for selecting more virulent viral strains.

Most arboviruses are RNA viruses, although they use a variety of strategies to ensure their replication and transmission. The feature that best distinguishes RNA is their high mutation rate during replication ranging from 10⁻³-10⁻⁵ substitutions per nucleotide and per round of copying [51]. The main factor contributing to such high mutation rates is a lack of proof-reading repair activities that is associated with RNA replicases [52]. High mutation rates, short replication times and large population sizes, ensure the existence of the quasispecies genome pool [53]. However, arboviruses are relatively stable in nature suggesting that the alternating host cycle (between vertebrate and invertebrate hosts) constrains viral evolution by a strong conservative sequence selection. Serial passages in a single cell type (mammalian or insect cells) led to the loss of RVF virulence. Large deletions were observed in the NSs gene. Thus, genetic material non-essential to viral replication such as NSs is rapidly eliminated leading to the loss of virulence [54]. It is tempting to speculate that direct transmission among animals or from animals to humans may favor the attenuation of NSs leading to the maintenance of avirulent RVFV strains. Virulence is likely to be

restored when alternation is initiated again. Indeed, vertebrates are subject to acute infections with clearance of the virus triggered by immune defense when vectors sustain persistent viral replication becoming the site of genetic changes such as reassortments. Such rearrangements may lead to restore virulence with the acquisition of a complete NSs gene in the course of virus replication [50]. This result agrees with observations on the natural evolution of RVF outbreaks whose intensity declines with increasing herd immunity and declining vector populations.

4. Diagnosis and surveillance

As described in many African countries, the virus may circulate at a very low level, silently, without or with few clinical signs: this cryptic transmission is extremely difficult to detect [55]. In Mayotte, in 2004, where a seroprevalence of up to 22% (130 animals tested) was estimated in small ruminants without any clinical symptoms, RVF was diagnosed in a human case presenting brain disorders. Susceptible animals were present in densities high enough to ensure virus circulation but too low to induce waves of abortions and animal mortalities.

To detect RVFV, several approaches are available: molecular detection (RT-PCR, real-time quantitative RT-PCR), virus antigen detection, and anti-RVF IgM or IgG antibody detection [56]. The main drawback of medical laboratories in the Indian Ocean region remains the weakness of diagnostic tools. Indeed, some diagnosis of RVF can only be achieved in well-furnished laboratories, with a range of standardized diagnostic reagents involving experienced personnel used to manipulating serial numbers of strains. Another issue is the difficulty in maintaining the cold chain, particularly when distances are important as in Madagascar, between the field and the laboratory; samples must be stored at -80°C for further viral isolation. Thus, appropriate containers and ice packs for transportation allowing keeping serum samples between -20°C and $+4^{\circ}\text{C}$, should be provided to veterinary services in charge of sample collections. This highlights the need of an early warning system to improve transfer between the field and the laboratory.

Depending on the epidemiological status of the country, surveillance has its main purpose. In La Reunion, Maurice and Seychelles which are RVF-free islands but at risk for introduction, early detection of the disease is a priority. In Mayotte, Comoros and Madagascar where RVF is probably endemic, the priority is the detection of any increased incidences preceding outbreaks. The epidemiological surveillance was heterogeneous between the different islands: some countries had their own network such as Madagascar, Mayotte or La Reunion Island and some others received direct epidemiological information from the field (Comoros, Maurice, and Seychelles). Since then, a regional epidemio-surveillance network

called "AnimalRisk – OI" has been set up. All stakeholders in the Indian Ocean involved in animal health are included in this network (veterinary public health and research institutes). A steering committee composed by the chief veterinary officers or their deputy is in charge of defining the diseases under surveillance, RVF mainly, and data management. Once a month, the steering committee disseminates collected epidemiological data through web conferences and later, a quarterly epidemiological report is produced. In endemic countries, sentinel herds have been followed up for one year and half are used to assess the seroconversion rate, to detect any clinical cases that could be attributed to RVF and finally, to confirm the circulation of RVFV despite very few notified symptoms [57]. Once the disease is detected in humans, it is usually well-established in animal populations. Nevertheless in Madagascar and Mayotte in 2008, livestock infections were detected after severe human cases were reported [32,58], highlighting the lack of collaboration between human and animal health services.

Given the frequent low specificity of clinical signs, syndromic surveillance may be a useful and cost-effective tool to help in controlling RVF. Indeed, this methodology allows minimizing the main limitations of the passive surveillance systems: (i) reducing the time lag between the onset of the outbreak and the diagnosis, (ii) using a nonspecific case definition to increase the sensitivity, and (iii) minimizing the under-reporting by the systematic and continuous screening of information at an earlier stage of the disease process. On the human side in Mayotte in 2009, the surveillance of acute febrile syndromes in humans allowed to detect 10 human RVF cases [59].

The development of models based on climatic indicators and vegetation index remains promising for risk-based surveillance implementation. These models are available for Eastern Africa and allow forecasting RVF outbreaks many weeks before. However, their predictive performance was shown to be low for Madagascar and South Africa, and needs to be improved and adapted to specific Malagasy ecological and climatic conditions [60,61].

5. Prevention and control

Several control measures are described usually including the following: (i) control of livestock movements with respect to trade and export; (ii) vector control with an emphasis on larvicides in vector breeding sites rather than aerial sprayings targeting adults or (iii) vaccination of livestock.

The role of livestock movements in RVF spread at short or long distances -trade, transhumance- has already been shown [31,48,62]. As a matter of fact, a large livestock trade exists or existed between countries in the Indian Ocean and countries of Eastern Africa where the disease is endemic, and phylogenetic studies strongly

suggest that RVFV has been introduced in the Indian Ocean by ruminant trade [29,63].

Because RVF could be introduced through the importation of domestic ruminants from infected countries, although this could only occur if importation took place within the short incubation period for the disease, adoption of the recommended guidelines of the OIE International Animal Health Code for such importations would prevent this risk. When importing from infected countries, veterinarian authorities should require for domestic ruminants the presentation of a veterinary certificate attesting the following:

1. Vaccinated animals (a) showed no clinical signs of RVF on the day of shipment; (b) were vaccinated using a vaccine complying with the standards described in the OIE Manual not less than 21 days and not more than 90 days prior to shipment; (c) were kept in a quarantine station in the country of origin for the 30 days prior to shipment and showed no clinical sign of RVF during that period.
2. Unvaccinated animals (a) showed no clinical sign of RVF on the day of shipment; (b) were subjected to the diagnostic tests for RVF with negative results within 30 days before entry into quarantine; (c) were kept in a quarantine station in the country of origin for the 30 days prior to shipment and showed no clinical sign of RVF during that period; (d) were subjected to the diagnostic tests for RVF with negative results not less than 14 days after entry into quarantine; (e) were protected from insect vectors during quarantine and transportation to the place of shipment.

But to date, all these recommendations are often disregarded between Tanzania and Comoros. Indeed, since 2002, importation of live animals in Comoros from Tanzania has been common, increasing the risk of introducing continental pathogens or vectors as illustrated with outbreaks of East Coast fever in 2003 and 2004 in Grande Comore [62]. Once RVFV is introduced, it is quite difficult to prevent its spread (i) between the neighboring islands because of no quarantine park and illegal trade and (ii) throughout countries, such as Madagascar, where the large-scale movement of cattle is common and often uncontrolled.

The timing of the events associated with the 2007–2008 outbreak in the Indian Ocean and molecular epidemiological studies also support RVFV importation from East Africa, possibly even during the 2006–2007 outbreak. Although most cases in the Indian Ocean (Comoros, Mayotte and Madagascar) were reported from January through April 2008 [32,64], epidemiologic evidence has linked the 2008–2009 epizootics to that

occurring on the mainland a few years earlier. Especially, clinical signs of RVF (human or animal cases) were observed in early 2007 on these islands, and retrospective investigations revealed that RVFV had been circulating in livestock at least since December 2007 [38]. Maurice must also be considered as an island at-risk because of regular importations of goats from Kenya or cows from South Africa; even if there are severe quarantine measures at Richelieu station, such as surveillance of any clinical signs, random serological sampling, and quarantine duration from 15 days to 2 months, an emphasis should be made on surveillance to detect any sign of RVF disease.

Beside the trade control, a safe vaccine is now available for livestock [65–67], which is probably an efficient way to protect both animals and humans interrupting the virus transmission in endemic areas; even if it could be responsible for the generation of recombinant viruses when used in ongoing infection areas [68]. However, socio-economic studies are needed to assess the sustainability and the acceptability of measures by breeders in the Indian Ocean context. Other ways to control the spread of RVF involve control of the vector and protection against their bites. Larvicide controls of mosquito breeding sites are the most effective measure of vector control but are applicable only if breeding sites can be clearly identified and are limited in size and extent. During periods of flooding, however, the number and extent of breeding sites are usually too extended for insecticide treatments. Besides the financial cost [69], ecological and health issues associated with the extensive use of insecticides should be considered. Lastly, since the major route of human infection is direct exposure to infected animals [69], information of people may also ensure appropriate slaughtering and consumption practices, thus decreasing the risk of infection to humans.

6. Future of RVF on islands of the Indian Ocean

Following the 2007 Eastern Africa outbreak and the detection of indigenous human cases in Mayotte in 2008 [32], a global qualitative assessment of the risk of outbreak for Mayotte and La Reunion Island, was performed by the French Agency for Food Safety (AFSSA, now ANSES) [70]. The conclusions of this assessment were that the following: (i) the risk of outbreak in these two islands would be rather due to the introduction of a viremic animal coming either from Madagascar, Comoros or Eastern African coasts; (ii) this risk would be rather reduced for La Reunion Island located far from endemic areas and where controls of imports are drastic; (iii) in Mayotte, illegal introductions of ruminants are frequent enough to justify more controls of livestock imports; (iv) in Mayotte again, due to low animal densities, the risk for RVF to become endemic was estimated to be very low. Therefore, a

systematic vaccination of livestock was not recommended [71]. Regarding the risk of human infection, AFSSA recommended developing and/or reinforcing the information of potentially exposed people such as breeders, veterinarians, slaughterhouse workers, taking into account cultural habits. For surveillance, the implementation of an active monitoring of sentinel herds in the main entry sites of imported ruminants appeared as a priority.

The future of RVF in the islands of the Indian Ocean remains unpredictable. Their proximity with the Eastern African coast makes these islands permanently at risk. Eco-climatic, economical, geographical and cultural contexts are so diverse that each island must be considered as a special case. La Reunion Island, which is geographically isolated, is rather protected whereas the Comoro Islands appear to be highly exposed. Seychelles and Maurice remain RVF-free but animal trades with continental Africa keep them vulnerable. The way the virus spread in 2008 in Madagascar demonstrated how this country is susceptible to this disease. However the mechanisms involved in the virus spread and its persistence on the island remain partially unknown. From a global point of view, scientific knowledge on RVF epidemiology in this region is poor and needs to be improved. The existing predictive models are not relevant, justifying research investment to identify the main emergence and spread determinants, quantify the transmission parameters, and build models that should be used (i) to predict the risk of emergence in space and time, and (ii) to evaluate the efficiency of surveillance and control measures in each context.

7. Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

8. Authors' contributions

TB, EC, VC, NE and ABF drafted the manuscript. TNJJN, GN, VMR, MR and BZ were involved in revising the manuscript. All authors have read and approved the manuscript.

9. Acknowledgments

Mosquito collections in Mayotte were carried out by agents from the "Service de Lutte anti-vectorielle" of the "Agence régionale de santé" headed by J. Thiria: I. Anassi, N. Bérou, L. Hassani Ali, H. Inoussa, O. Ousseni, M. Said, M. Saindou and C. Toty. We would like to thank partners of the project AnimalRisk-OI: A. Faharoudine, S. Girard, M. Halifa, MR. Jaumally, JM. Héraud, BA. Lalaonirina, S. Laurette, L. Lasnes, S. Licciardi, M. Maquart, D. Meenowa, J. Melanie, MM. Olive, R. Rakotondravao, J. Ravaomanana and M. Roger. We are indebted to ML Tantely, L. Andrianavolambo, and all inhabitants of the different sites of study in Madagascar. We are also thankful to the partners of the project RIFT-OI: Dr. David and Dr H. Rasamoelina. We would like to thank Béatrice de Cougny from the Institut Pasteur for the production of figures.

Author details

¹CIRAD, UMR Contrôle des maladies, F-34398 Montpellier, France. ²Centre de recherche et de veille sur les maladies émergentes de l'Océan Indien (CRVOI), 2 Rue Maxime Rivière, 97490 Ste Clotilde, Ile de la Réunion, France.

³CIRAD-Département "Environnement et Sociétés", UR AGIRs "Animal et Gestion Intégrée des Risques", TA C-22/ E, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier, Cedex 5, France. ⁴Institut Pasteur, Unité d'Entomologie médicale, Ambatofotsikely BP 1274, Antananarivo 101,

Madagascar. ⁵Institut Pasteur, Department of Virology, Arboviruses and Insect Vectors, 25-28 rue du Dr Roux, 75724 Paris, cedex 15, France.

⁶Ministère de l'Agriculture de l'Elevage et de la Pêche, Direction de la santé animale et phytosanitaire, Ambatofotsikely, Madagascar. ⁷Service de lutte anti-vectorielle, Agence de Santé Océan Indien, Délégation de l'île de Mayotte, BP-410 Mamoudzou, France.

Received: 27 June 2012 Accepted: 1 August 2013

Published: 9 September 2013

10. References

- Eisa M, Obeid HMA, El Sawi ASA: **Rift Valley fever in the Sudan.** *Bull Anim Health Prod Afr* 1977, **24**:343-347.
- Woods CW, Karpati AM, Grein T, McCarthy N, Gaturuku P, Muchiri E, Dunster L, Henderson A, Khan AS, Swanepoel R, Bonmarin I, Martin L, Mann P, Smoak BL, Ryan M, Ksiazek TG, Arthur RR, Ndikuyeze A, Agata NN, Peters CJ: **World Health Organization Hemorrhagic Fever Task Force: an outbreak of Rift Valley fever in Northeastern Kenya, 1997-98.** *Emerg Infect Dis* 2002, **8**:138-144.
- Kahlon SS, Peters CJ, Leduc J, Muchiri EM, Muiruri S, Njenga MK, Breiman RF, White AC Jr, King CH: **Severe Rift Valley fever may present with a characteristic clinical syndrome.** *Am J Trop Med Hyg* 2010, **82**:371-375.
- Daubney R, Hudson JR, Garnham PC: **Enzootic hepatitis of Rift Valley fever: an undescribed virus disease of sheep, cattle and human from East Africa.** *J Pathol Bacteriol* 1931, **34**:545-579.
- Meegan J, Bailey CL: **Rift Valley fever.** In *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Edited by Monath TP. Boca Raton: CRC Press Inc; 1989:51-76.
- Joubert JD, Ferguson AL, Gear J: **Rift Valley fever in South Africa: 2. The occurrence of human cases in the Orange Free State, the north-western Cape province, the western and southern Transvaal. An epidemiological and clinical findings.** *S Afr Med J* 1951, **25**:890-891.
- Abdel-Wahab KS, El Baz LM, El-Tayeb EM, Omar H, Ossman MA, Yasin W: **Rift Valley Fever virus infections in Egypt: Pathological and virological findings in man.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978, **72**:392-396.
- Morvan J, Fontenille D, Saluzzo JF, Coulanges P: **Possible Rift Valley fever outbreak in man and cattle in Madagascar.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991, **85**:108.
- Morvan J, Saluzzo JF, Fontenille D, Rollin PE, Coulanges P: **Rift Valley fever on the east coast of Madagascar.** *Res Virol* 1991, **142**:475-482.
- Morvan J, Lesbordes JL, Rollin PE, Mouden JC, Roux J: **First fatal human case of Rift Valley fever in Madagascar.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, **86**:320.
- Morvan J, Rollin PE, Laventure S, Rakotoarivony I, Roux J: **Rift Valley fever epizootic in the central highlands of Madagascar.** *Res Virol* 1992, **143**:407-415.
- Ahmad K: **More deaths from Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen.** *Lancet* 2000, **356**:1422.
- Fontenille D, Rodhain F, Digoutte JP, Mathiot C, Morvan J, Coulanges P: **Transmission cycles of the West Nile virus in Madagascar, Indian Ocean.** *Ann Soc Belg Med Trop* 1989, **69**:233-243.
- WHO: **Outbreaks of Rift Valley fever in Kenya, Somalia, and United Republic of Tanzania, December 2006-April 2007.** *Wkly Epidemiol Rec* 2007, **82**:169-178.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): **Rift Valley fever outbreak—Kenya, November 2006–January 2007.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007, **56**:73-76.
- Adam A, Karsany M, Adam I: **Manifestations of severe Rift Valley fever in Sudan.** *Int J Infect Dis* 2010, **14**:179-180.
- Andriamandimby SF, Randrianarivo-Solofoniana AE, Jeanmaire EM, Ravalolomanana L, Razafimanantsoa LT, Rakotojoelinandrasana T, Razainirina J, Hoffmann J, Ravalohery JP, Rafisandrantsosa JT, Rollin PE, Reynes JM: **Rift Valley fever during rainy seasons, Madagascar, 2008 and 2009.** *Emerg Infect Dis* 2010, **16**:963-970.
- OIE-WAHID: **Rift Valley fever in South Africa.** In *OIE Follow-up report n° 14*. Edited by Pretoria OIE; 2010. [http://www.oie.int/wahis/public.php?page=single_report&pop=1&reported=9491]
- El Mamy AB, Baba MO, Barry Y, Isselmou K, Dia ML, El Kory MO, Diop M, Lo MM, Thiongane Y, Bengoumi M, Puech L, Plee L, Claes F, de La Rocque S, Doumbia B: **Unexpected Rift Valley fever outbreak, northern Mauritania.** *Emerg Infect Dis* 2011, **17**:1894-1896.

20. OIE-WAHID: *Rift Valley fever, Bostwana*; 2010. [http://www.oie.int/wahis/public.php?page=singlereport&pop=1&reported=9947]
21. OIE-WAHID: *Rift Valley fever, Namibia*; 2010. [http://web.oie.int/wahis/public.php?page=single_report&pop=1&reported=925811]
22. Dohm DJ, Rowton ED, Lawyer PG, O'Guinn M, Turell MJ: **Laboratory transmission of Rift Valley fever virus by *Phlebotomus dubosqi*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus sergenti*, and *Sergentomyia schwetzi* (Diptera: Psychodidae).** *J Med Entomol* 2000, **37**:435–438.
23. Hoch AL, Gargan TP 2nd, Bailey CL: **Mechanical transmission of Rift Valley fever virus by hematophagous Diptera.** *Am J Trop Med Hyg* 1985, **34**:188–193.
24. LaBeaud AD, Kazura JW, King CH: **Advances in Rift Valley fever research: insights for disease prevention.** *Curr Opin Infect Dis* 2010, **23**:403–408.
25. Seufi AM, Galal FH: **Role of *Culex* and *Anopheles* mosquito species as potential vectors of rift valley fever virus in Sudan outbreak, 2007.** *BMC Infect Dis* 2010, **10**:65.
26. Linthicum KJ, Davies FG, Kairo A, Bailey CL: **Rift Valley fever virus (family Bunyaviridae, genus Phlebovirus). Isolations from Diptera collected during an inter-epizootic period in Kenya.** *J Hyg (Lond)* 1985, **95**:197–209.
27. Hoogstraal H, Meegan JM, Khalil GM, Adham FK: **The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977–78. 2. Ecological and entomological studies.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979, **73**:624–629.
28. Fontenille D: **Transmission cycles of arboviruses in Madagascar.** *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1989, **55**:7–317 (in French).
29. Carroll SA, Reynes JM, Khristova ML, Andriamandimby SF, Rollin PE, Nichol ST: **Genetic evidence for Rift Valley fever outbreaks in Madagascar resulting from virus introductions from the East African mainland rather than enzootic maintenance.** *J Virol* 2011, **85**:6162–6167.
30. Chevalier V, Rakotondrara T, Jourdan M, Heraud JM, Andriananivo HR, Durand B, Ravaomanana J, Rollin PE, Rakotondravao R: **An unexpected recurrent transmission of Rift Valley fever virus in cattle in a temperate and mountainous area of Madagascar.** *PLoS Negl Trop Dis* 2011, **5**:e1423.
31. Nicolas G, Durand B, Durboz R, Rakotondravao R, Chevalier V: **Description and analysis of the cattle trade network in the Madagascar highlands: potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus.** *Acta Trop* 2013, **126**:19–27.
32. Sissoko D, Giry C, Gabrie P, Tarantola A, Pettinelli F, Collet L, D'Ortenzio E, Renault P, Pierre V: **Rift Valley Fever, Mayotte, 2007–2008.** *Emerg Infect Dis* 2009, **15**:568–570.
33. Roger M, Girard S, Faharoudine A, Halifa M, Bouloy M, Cetre-Sossah C, Cardinale E: **Rift valley fever in ruminants, Republic of Comoros, 2009.** *Emerg Infect Dis* 2011, **17**:1319–1320.
34. Cêtre-Sossah C, Pédarrieu A, Guis H, Defernez C, Bouloy M, Favre J, Girard S, Cardinale E, Albina E: **Prevalence of Rift Valley Fever among Ruminants, Mayotte.** *Emerg Infect Dis* 2012, **18**:972–975.
35. Clerc Y, Coulanges P: **Rapport du Laboratoire des arbovirus 1980.** *Arch Inst Pasteur Madag* 1981, **49**:65–69 (in French).
36. Morvan J, Rakoto-Andrianarivelo M, Laventure S: **Fièvre de la vallée du Rift. Rapport annuel d'activités: Institut Pasteur de Madagascar; 1993:36–38.**
37. Zeller H, Duchemin JB, Rakoto-Andrianarivelo J: **Fièvre de la Vallée du Rift. Institut Pasteur de Madagascar: Rapport annuel d'activités; 1998:62–64.**
38. Jeanmaire EM, Rabenarivahiny R, Biarmann M, Rabibisoa L, Ravaomanana F, Randriamparany T, Andriamandimby SF, Diaw CS, Fenozara P, de La Rocque S, Reynes JM: **Prevalence of Rift Valley Fever infection in ruminants in Madagascar after the 2008 outbreak.** *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011, **11**:395–402.
39. Ratovonjato J, Olive MM, Tantely LM, Andrianavolambo L, Tata E, Razainirina J, Jeanmaire E, Reynes JM, Elissa N: **Detection, Isolation, and Genetic characterization of Rift Valley Fever Virus from *Anopheles* (*Anopheles*) *coustani*, *Anopheles* (*Cellia*) *squamosus*, and *Culex* (*Culex*) *antennatus* of the Haute Matsiatra Region, Madagascar.** *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011, **11**:753–759.
40. Tantely ML, Rakotoniaina J-C, Tata E, Andrianavolambo L, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N: **Biology of mosquitoes that are potential vectors of Rift Valley Fever virus in different biotopes of the Central Highlands of Madagascar.** *J Med Entomol* 2013, **50**:603–610.
41. Jup PG, Kemp A, Grobbelaar A, Leman P, Burt FJ, Alahmed AM, Al Mujalli D, Al Khamees M, Swanepoel R: **The 2000 epidemic of Rift Valley Fever in Saudi Arabia: mosquito vector studies.** *Med Vet Entomol* 2002, **16**:245–252.
42. Meegan JM: **The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977–78 1. Description of the epizootic and virological studies.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979, **73**:618–629.
43. Jean Jose Nepomichene TN, Tantely ML, Andrianavolambo L, Tata E, Ramihangihajason T, Rakotoniaina JC, Ratovonjato J, Elissa N: **Fièvre de la Vallée du Rift, Investigation Entomologiques 2008–2011.** Antananarivo, Madagascar (in French): Congrès conjoint parasito-vétérinaire; 2011.
44. Pépin M: **Rift Valley fever.** *Med Mal Infect* 2011, **41**:322–329 (in French).
45. McIntosh BM, Jupp PG: **Epidemiological aspects of Rift Valley fever in South Africa with reference to vectors.** *Contrib Epidemiol Biostat* 1981, **3**:92–99.
46. Sall AA, De A, Zanotto PM, Zeller HG, Digoutte JP, Thiongane Y, Bouloy M: **Variability of the NS(S) protein among Rift Valley fever virus isolates.** *J Gen Virol* 1997, **78**:2853–2858.
47. Sall AA, De A, Zanotto PM, Vialat P, Sene OK, Bouloy M: **Origin of 1997–98 Rift Valley fever outbreak in East Africa.** *Lancet* 1998, **352**:1596–1597.
48. Shoemaker T, Boulianne C, Vincent MJ, Pezzanite L, Al-Qahtani MM, Al-Mazrou Y, Khan AS, Rollin PE, Swanepoel R, Ksiazek TG, Nichol ST: **Genetic analysis of viruses associated with emergence of Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen, 2000–2001.** *Emerg Infect Dis* 2002, **8**:1415–1420.
49. Miller BR, Godsey MS, Crabtree MB, Savage HM, Al-Mazrao Y, Al-Jeffri MH, Abdoon AM, Al-Seghayer SM, Al-Shahrani AM, Ksiazek TG: **Isolation and genetic characterization of Rift Valley fever virus from *Aedes vexans arabiensis*, Kingdom of Saudi Arabia.** *Emerg Infect Dis* 2002, **8**:1492–1494.
50. Sall AA, Zanotto PM, Sene OK, Zeller HG, Digoutte JP, Thiongane Y, Bouloy M: **Genetic reassortment of Rift Valley fever virus in nature.** *J Virol* 1999, **73**:8196–8200.
51. Drake JW: **Rates of spontaneous mutations among RNA viruses.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993, **90**:4171–4175.
52. Steinhauer DA, Domingo E, Holland JJ: **Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase.** *Gene* 1992, **122**:281–288.
53. Domingo E, Holland JJ, Biebricher C, Eigen M: **Quasi-species: the concept and the word.** In *Molecular evolution of viruses*. Edited by Gibbs A, Calisher C, Garcia-Arenal F. Cambridge: University Press; 1995:171–180.
54. Moutailler S, Roche B, Thiberge JM, Caro V, Rougeon F, Failloux AB: **Host alternation is necessary to maintain the genome stability of rift valley fever virus.** *PLoS Negl Trop Dis* 2011, **5**:e1156.
55. Food and Agriculture Organization of the United Nations: **In Preparation of Rift Valley Fever Contingency Plans.** Edited by William A, Geering F, Davies G, Martin V. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2003.
56. Pepin M, Bouloy M, Bird BH, Kemp A, Paweska J: **Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention.** *Vet Res* 2010, **41**:61.
57. Cardinale E, Roger M, Elissa N, Faharoudine A, Girard S, Halifa M, Jaumally MR, Héraud JM, Lalaonirina BA, Laurette S, Lasnes L, Licciardi S, Maquart M, Melanie J, Meenowa D, Olive MM, Rakotoharinome M, Rakotondravao R, Ravaomanana J: **Le réseau régional AnimalRisk dans l'Océan Indien.** *Bulletin épidémiologique de l'Anses* 2011, **43**:8–12. Spécial DOM-TOM.
58. Rakotoarivelo RA, Andrianasolo R, Razafimahefa SH, Randremandranto Razafimbelo NS, Randria MJ: **Severe presentations of Rift Valley Fever in Madagascar.** *Med Mal Infect* 2011, **41**:318–321.
59. Lernout T, Zumbo B, Girard S, Aubert L, Toty C, Coroller F, Balenghien T, Lajoinie G, Filleul L: **Etat des lieux sur la fièvre de la vallée du Rift à Mayotte.** *Bulletin de Veille Sanitaire* 2011, **12**:9–10.
60. Anyamba A, Chretien JP, Small J, Tucker CJ, Formenty PB, Richardson JH, Britch SC, Schnabel DC, Erickson RL, Linthicum KJ: **Prediction of a Rift Valley fever outbreak.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, **106**:955–959.
61. Anyamba A, Linthicum KJ, Small J, Britch SC, Pak E, de La Rocque S, Formenty P, Hightower AW, Breiman RF, Chretien JP, Tucker CJ, Schnabel D, Sang R, Haagsma K, Latham M, Lewandowski HB, Magdi SO, Mohamed MA, Nguku PM, Reynes JM, Swanepoel R: **Prediction, assessment of the Rift Valley fever activity in East and Southern Africa 2006–2008 and possible vector control strategies.** *Am J Trop Med Hyg* 2010, **83**:43–51.
62. Cêtre-Sossah C, Albina E: **Rift Valley Fever: veterinary aspects and impact for human health.** *Med Trop* 2009, **69**:358–361.
63. Abd El-Rahim IHA, El-Hakim UA, Hussein M: **An epizootic of Rift Valley fever in Egypt in 1997.** *Rev Sci Tech Off Int Epi* 1999, **18**:741–748.
64. Bird BH, Ksiazek TG, Nichol ST, MacLachlan NJ: **Rift Valley fever virus.** *J Am Vet Med Assoc* 2009, **234**:883–893.
65. Dungu B, Louw I, Lubisi A, Hunter P, von Teichman B, Bouloy M: **Evaluation of the efficacy and safety of the Rift Valley Fever Clone 13 vaccine in sheep.** *Vaccine* 2010, **28**:4581–4587.

66. Muller R, Saluzzo JF, Lopez N, Dreier T, Turell M, Smith J, Bouloy M: **Characterization of clone 13, a naturally attenuated avirulent isolate of Rift Valley fever virus, which is altered in the small segment.** *Am J Trop Med Hyg* 1995, **53**:405–411.
67. von Teichman B, Engelbrecht A, Zulu G, Dungu B, Pardini A, Bouloy M: **Safety and efficacy of Rift Valley fever Smithburn and Clone 13 vaccines in calves.** *Vaccine* 2011, **29**:5771–5777.
68. Grobbelaar AA, Weyer J, Leman PA, Kemp A, Paweska JT, Swanepoel R: **Molecular epidemiology of Rift Valley fever virus.** *Emerg Infect Dis* 2011, **17**:2270–2276.
69. Anyangu A, Gould L, Sharif S, Nguku P, Omolo J, Mutonga D, Rao CY, Lederman ER, Schnabel D, Paweska JT, Katz M, Hightower A, Njenga MK, Feikin DR, Breiman RF: **Risk factors for severe Rift Valley fever infection in Kenya, 2007.** *Am J Trop Med Hyg* 2010, **83**:14–21.
70. AFSSA: *Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments sur le risque de propagation de la fièvre de la vallée du Rift dans un département et une collectivité départementale française de l'Océan Indien (La Réunion et Mayotte).* Maisons-Alfort: AFSSA; 2008:156.
71. AFSSA: *Avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments sur le risque de propagation et de pérennisation de la FVR à Mayotte.* Maisons-Alfort: AFSSA; 2008:12. n°2008-SA-0074.

doi:10.1186/1297-9716-44-78

Cite this article as: Balenghien *et al.*: Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the south-west of the Indian Ocean. *Veterinary Research* 2013 **44**:78.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



PROBLEMATIQUE DE LA THESE

Après les premières flambées épidémiques et épizootiques de VFVR à Madagascar (1990-1991) de nombreuses questions avaient été posées notamment sur l'existence de zones de maintenance du virus permettant sa résurgence et les facteurs déclenchants. Une circulation endémique du VFVR avait alors été suggérée, suite à l'isolement sur moustiques d'une souche de VFVR dès l'année 1979 en l'absence de déclaration de cas cliniques animaux et humains dans le pays (Morvan et al., 1992d). Cependant, le contexte climatique tropical d'altitude des zones ayant connus les foyers ne semble pas permettre le maintien des populations vectorielles reconnues nécessaires à la transmission du VFVR en Afrique. Par ailleurs l'absence, ou la très faible présence, des vecteurs du genre *Aedes* dans ces zones d'altitude ne permet pas d'imputer le maintien inter-épizootique du virus par leur capacité de transmission verticale. La conception est-africaine du cycle épidémiologique de la FVR semblait non applicable aux conditions malgaches. La transmission directe entre ruminants fut fortement suspectée d'être à l'origine de l'allure épizootique prise par la maladie. Le commerce d'animaux entre le continent africain et les îles de l'Océan Indien fut quant à lui suspecté d'être une source d'introduction du virus. Des analyses antigéniques réalisées sur des souches virales isolées en 1979, 1991 et 2008 ont montré une appartenance phylogénétique variée dans les 3 cas (Carroll et al., 2011, Sall et al., 1998b). Ces souches étaient, cependant, toutes génétiquement proches de souches ayant circulé sur la côte est-africaine peu avant chacune des épidémies. Ces rattachements indiquaient alors la piste d'une introduction virale multiple possible via le commerce d'animaux.

Dans le cadre du projet Rift-OI, une zone pilote (**Figure 1.9**) a été choisie afin de décrire et de modéliser le cycle de la maladie dans un écosystème d'altitude. Proche de la zone où le premier isolement viral de FVR à Madagascar fut réalisé (en 1979) et des zones de circulation virale de 1990-1991 et 2008-2009, cette zone pilote (i.e. la commune Ambongamarina), se situe au cœur des hautes terres, à 80km au Nord de la capitale Antananarivo. Les premiers résultats sérologiques ont confirmé que le VFVR circulait régulièrement dans cette région pourtant peu favorable à la présence de vecteurs en forte densité. La circulation récurrente du virus pourrait alors être imputable à une transmission directe entre ruminants domestiques plutôt qu'à une transmission vectorielle. En effet, les résultats des captures entomologiques avaient montré une faible densité des vecteurs potentiels (Tantely et al., 2013), et les captures et analyses sérologiques de rongeurs de la zone d'étude n'étaient pas en faveur d'un rôle de ces animaux comme réservoir selvatique (Olive et al., 2013). Les mouvements d'animaux à l'intérieur comme à l'extérieur de la zone pourraient alors expliquer l'introduction et la diffusion du virus.

Au vu des problématiques posées et de l'avancée des recherches actuelles dans le domaine, les objectifs de cette thèse sont : (i) décrire les pratiques commerciales de la zone pilote et identifier leurs rôles potentiels dans la transmission du virus, (ii) étudier et comprendre les modes de diffusion inter-village du virus dans la commune, et (iii) modéliser ces mécanismes de transmissions et diffusions sur la base d'estimations de paramètres basées sur les données de terrain.

Histoire de commerce

A l'origine, le commerce désignait des transactions entre deux individus qui se déroulaient essentiellement dans un cadre de proximité, de voisinage géographique. Il débuta sous la forme du troc puis peu à peu, avec l'invention de la monnaie, cette réalité se modernisa. Le commerce désigna par la suite l'activité qui permet la circulation des marchandises, sur de plus ou moins longues distances. Ainsi, les marchandises pouvaient être proposées sur des marchés. Au cours du temps, les améliorations techniques se révélèrent très favorables au commerce.

L'utilisation de semences mieux sélectionnées, de la force de traction animale, de l'engrais... permettent de meilleurs rendements agricoles et par la même occasion une surproduction. Les récoltes dépassant le seuil de subsistance, le surplus stocké peut alors être investi (ex. force de traction animale pouvant être revendu plus tard) ou troqué contre d'autres produits de subsistance.



Elevage et agriculture en Egypte antique

Chapitre 2 :

Etude de la transmission du VFVR sur les Hautes Terres malgache

Les travaux présentés dans ce chapitre ont donné lieu à une publication dans le journal « Acta Tropica ». Le chapitre se présente sous la forme d'une synthèse de l'article.

Nicolas G, Durand B, Duboz R, Rakotondravao R, Chevalier V (2013). Description and analysis of cattle trade network in Madagascar highlands: potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus. Acta Trop, 126, 19-27.

Cette étude fut menée au sein de la zone pilote du projet Rift-OI. Nous abordons ici, la potentielle contribution des mouvements d'animaux dans le déroulement du cycle épidémiologique de la FVR dans un nouveau type d'écosystème.

L'épidémiologie utilise habituellement l'analyse des réseaux sociaux pour évaluer l'implication des mouvements d'animaux dans la dissémination des maladies animales (Newman, 2002). Dans ce cas, les animaux sont considérés comme des véhicules pour l'agent pathogène qui peut alors se propager entre les villages ou régions et ainsi infecter de nouveaux animaux lors de leurs contacts avec le porteur (Fèvre et al., 2006). Cependant, il est aussi possible de considérer le réseau de contacts entre les acteurs comme un moyen de propagation plutôt que les mouvements d'animaux eux-mêmes. Dans certaines sociétés, des pratiques traditionnelles d'échanges commerciaux de bovins peuvent induire une exposition des troupeaux aux pathogènes. Au sein de la zone d'étude, une pratique d'échange traditionnelle, localement nommée *kapsile*, a pu être identifiée en plus d'une pratique commerciale classique. Comparable à un troc d'animaux, le *kapsile* induit des mouvements de bovins symétriques : un éleveur qui donne un animal par *kapsile* en reçoit toujours un autre en échange. Toutefois, avant de réussir à conclure un troc, son initiateur (le demandeur de troc) doit exposer ses bovins aux regards des autres éleveurs afin de trouver un partenaire (le receveur du troc). Cela conduit à de nombreux contacts entre le troupeau du demandeur et ceux des autres habitants. Deux aspects des échanges commerciaux de la zone d'étude peuvent donc être considérés : (i) les mouvements d'animaux entre les troupeaux/villages et (ii) les contacts entre les animaux d'un troupeau/village, induits par les habitudes commerciales. Le but de cette étude était de décrire les pratiques d'échanges de la zone d'étude et d'analyser le rôle respectif de ces deux facettes dans la circulation du VFVR sur les hautes terres de Madagascar. Nous disposons pour cela de données de sérologies pour les années 2009 (Chevalier et al., 2011) et 2010 (calcul du taux de séroconversion 2009-2010) ainsi que des données de mouvements commerciaux de bovins : (i) à l'intérieur de la zone d'étude (circulation inter-village) et (ii) en provenance des marchés à l'extérieur de la zone (Nicolas, 2010).

Mesure d'association

La méthode d'analyse des réseaux sociaux (Wasserman&Faust, 1994) a été utilisée pour décrire et analyser les 2 réseaux commerciaux générés (**Annexe 1**). Une corrélation significative mais faible entre les deux réseaux de flux (commerciaux et *kapsile*) a pu être observée (**Figure 2.1**). Pour tester et analyser la circulation du VFVR dans la zone d'étude, neuf modèles de régression logistique ont été construits et comparés à l'aide du critère d'information d'Akaike (AIC). La variable expliquée était l'occurrence de séroconversion dans le village (variable binaire : 0 si tous les animaux testés en 2009 et re-testés en 2010 étaient restés négatifs, 1 sinon). Les variables explicatives étaient les paramètres de centralité (4 combinaisons possible pour 2 réseaux de flux : commerce et *kapsile* formant ainsi 8 combinaisons) ainsi que : le taux de séroprévalence dans le village en 2009 en tant que proxy du niveau de couverture immunitaire, la distance du village au point d'eau le plus proche et l'occurrence de liens avec des villages ou marchés localisés à l'extérieur de la zone (variable binaire : 0 si absence ; 1 si présence). Le modèle retenu incorpore les paramètres de centralité (degrés entrant et sortant) du réseau initiateur de *kapsile* et du réseau de flux commerciaux. L'association statistique entre les paramètres de centralité des réseaux et l'occurrence de séroconversion dans les villages de la zone étudiée suggère donc que les

mouvements de bovins sont un support pour la circulation du VFVR entre villages. Des effets opposés des deux pratiques d'échanges sont mis en exergue. Les initiateurs de *kapsile* apparaissent être des facteurs de risque pour leur propre village, alors que l'achat de bovin est un facteur protecteur. Cela pourrait être expliqué par les caractéristiques des pratiques d'échanges elles-mêmes. Enfin, la distance au point d'eau le plus proche est également un facteur protecteur, ce qui suggère que la transmission vectorielle joue également un rôle dans la transmission du VFVR entre villages.

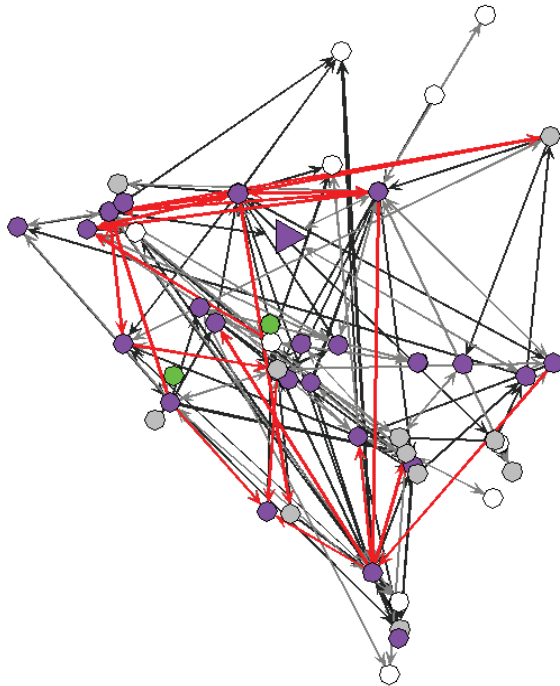


Figure 2.1 : Structure du réseau de flux de bovins (commerce : noir ; kapsile : gris ; intersection : rouge) de la commune Ambongamarina en 2009-2010. Violet : villages où des séroconversions furent observées en 2009-2010 et qui été infecté en 2009 ; le triangle représente le marché d'Ambatolampy. **Vert :** villages où aucune séroconversion ne fut observée en 2009-2010 et qui ne fut pas infecté en 2009. **Gris :** villages où aucune séroconversion ne fut observée en 2009-2010 mais qui fut infecté en 2009. **Blanc :** villages sans données de séroconversion. Aucune séroconversion ne fut observée dans un village trouvé non infecté en 2009.

Riziculture et bovidés : un lien étroit

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, la zone d'étude (**Figure 1.9**) se compose d'une zone forestière et d'une zone agricole, incluant marécages, rizières et terres cultivées. Par ailleurs, les habitants de la région sont principalement des agro-éleveurs dont les revenus sont étroitement liés à l'activité rizicole. Dans un tel contexte, les bovins contribuent fortement au maintien de la sécurité alimentaire. Leur force de traction, et la viande qui en provient, permettent d'entretenir l'activité agricole (labour, repiquage, protéines pour les travailleurs, etc.). Une saisonnalité du travail, liée à la riziculture, (**Figure 2.2** et §1.4.3.2) ainsi qu'une saisonnalité du commerce de bovin, liée à celle du travail, ont pu être observées. Le commerce classique et le *kapsile* sont deux pratiques d'échanges très différentes. Leur description détaillée est nécessaire à l'interprétation des résultats. Alors que la première implique un acheteur, un vendeur et une transaction monétaire entre les deux parties, la deuxième ne nécessite aucun investissement ou au contraire permet une rentrée d'argent (lorsque l'un des animaux troqué est de moindre valeur que l'autre) mais sans réduire la taille du troupeau. Quand un animal est acheté, aucun contact entre les animaux des deux différents villages (i.e. celui de l'acheteur et celui du vendeur) ne se produit. L'étude de Chevalier et al. (2011) a montré qu'aucun bovin de moins de 3 ans n'était séropositif alors que la proportion de bovins séropositifs augmentait avec l'âge. Nous montrons ici que les bovins achetés étaient

essentiellement âgés (souvent immun) ou jeune. Les bovins âgés étaient presque toujours directement abattus pour leur viande alors que les jeunes, trop jeunes pour travailler directement (pas encore assez forts), étaient élevés (gardés à l'embouche) et utilisés plus tard lors de travaux futurs. En attendant qu'ils soient plus robustes ces animaux étaient gardés au pâturage sans entrer dans les rizières qui sont des gîtes larvaires pour les vecteurs potentiel du VFVR. De plus, la plupart de ces jeunes animaux étaient achetés au cours de la saison sèche et froide (de mai à septembre) lorsque les vecteurs sont absents et que les agro-éleveurs ont encaissé l'argent des récoltes. L'exposition de ces jeunes bovins au VFVR est donc probablement limitée. Inversement, le troc de bovins par *kapsile* implique que les animaux de l'initiateur aient de fréquents contacts avec les animaux des autres villages. La plupart du temps les bovins sont troqués par *kapsile* pendant les périodes de travaux agricoles (récolte de mars à mai repiquage de novembre à janvier) et directement envoyés dans les rizières où leur force de traction est nécessaire. Les contacts entre animaux se produisent donc près des gîtes larvaires pour les espèces de vecteurs compétents (rizières en eau), pendant la saison des pluies qui favorise la pullulation des vecteurs et pendant leur période d'activité (i.e. à la fin de la journée – crépuscule). Les troupeaux des initiateurs de *kapsile* sont donc plus exposés aux piqûres de moustiques et probablement plus exposés au VFVR que ceux des autres éleveurs. Augmenter le nombre de chemin commerciaux sortant de chaque village dans le réseau initiateur de *kapsile* est donc un facteur de risque pour le village de l'initiateur du troc.

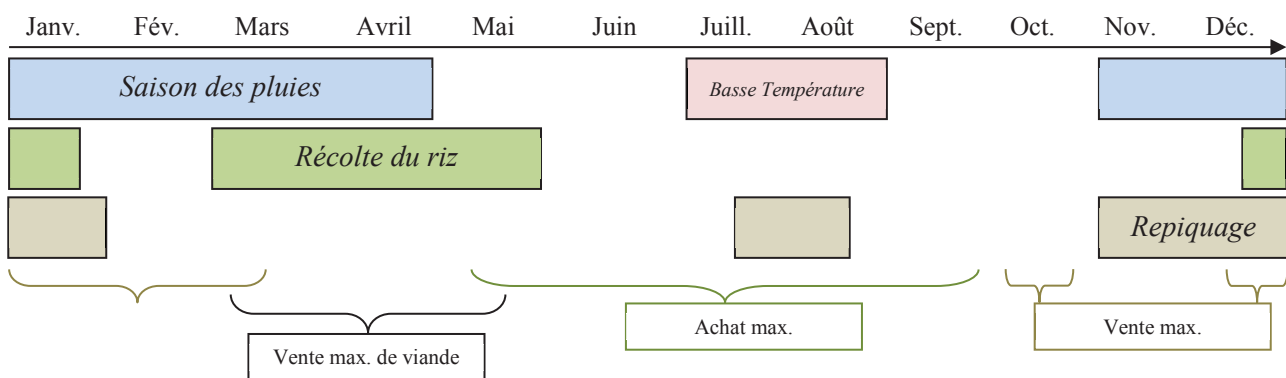


Figure 2.2 : Saisonnalité agricole et commerciale au sein de la zone d'étude. La saison des pluies (bleu) s'étend de novembre à avril. La principale période de repiquage des rizières (marron) débute fin octobre et se prolonge jusqu'à fin janvier. Elle permet une récolte (vert) de fin février à avril. Les plus chanceux réussissent à repiquer dès juillet-août (si leurs champs sont proches d'un point d'eau permanent) et peuvent alors faire une récolte en décembre-janvier. Le second repiquage peut alors avoir lieu dans le même temps et la récolte de riz associée pourra alors se faire courant avril-mai. Ces périodes de travaux intenses et de disponibilité d'argent variées donnent lieu à une saisonnalité des besoins en force de travail (bovin). La saison sèche s'étend de mai à octobre mais les températures hivernales les plus basses se concentrent sur les mois de juillet à août (rouge).

Article 2 (Publié) :

Description and analysis of cattle trade network in Madagascar highlands: potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus. G Nicolas, B Durand, R Duboz, R Rakotondravao, V Chevalier. *Acta Tropica*, 126, (2013) 19-27.

Chapitre 2 en résumé

Isolé à Madagascar pour la dernière fois en 2008, le VFVR a eu un impact majeur sur le bétail. Dans une précédente étude, Chevalier et al. (2011) ont suggéré que le réseau commercial des bovins pourrait être une voie de transmission important du VFVR sur les hautes terres. Notre étude a pour objectif de décrire les pratiques commerciales de la zone d'étude et identifier leurs rôles potentiels dans la transmission du VFVR. Deux pratiques commerciales ont pu être différenciées : le commerce classique et une pratique traditionnelle de troc. Une analyse de réseaux sociaux ainsi qu'une régression logistique ont été utilisées pour analyser les données. La faible corrélation des chemins des réseaux d'échanges commerciaux suggère quant à elle des critères de choix différents dans les deux cas. Les analyses statistiques ont montré que les personnes à l'initiative du troc augmenteraient le risque de circulation virale dans leur propre village alors que le commerce classique pourrait permettre l'introduction du VFVR depuis d'autres régions de Madagascar. La transmission vectorielle pourrait par ailleurs jouer un rôle dans la circulation virale intra et inter villages



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Tropica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/actatropica

Description and analysis of the cattle trade network in the Madagascar highlands: Potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus

Gaëlle Nicolas^{a,b,*}, Benoît Durand^b, Raphaël Duboz^{a,c}, René Rakotondravao^d, Véronique Chevalier^a

^a CIRAD, International Centre of Research in Agronomy for Development (AGIRs Unit), 34398 Montpellier Cedex 5, France

^b ANSES, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, Laboratoire de Santé Animale (Epi Unit), 23 Avenue du Général de Gaulle, 94706 Maisons-Alfort Cedex, France

^c CSIM, Asian Institute of Technology, P.O. Box 4, Klong Luang, Pathumthani 12120, Thailand

^d FOFIFA-DRZV, Rue Farafaty, Ampandrianomby, Antananarivo 101, Madagascar

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 August 2012

Received in revised form

21 December 2012

Accepted 26 December 2012

Available online xxx

Keywords:

Rift Valley fever

Trading network

Transmission

Introduction

Highland

Madagascar

ABSTRACT

In 2008–2009 a Rift Valley Fever (RVF) outbreak occurred in the Anjozorobe area, a temperate and mountainous area of the Madagascar highlands. The results of a serosurvey conducted in 2009 suggested recurrent circulation of RVF virus (RVFV) in this area and potential involvement of the cattle trade in RVFV circulation. The objective of this study was to describe the cattle trade network of the area and analyse the link between network structure and RVFV circulation. Five hundred and sixteen animals that tested negative in 2009 were sampled again in 2010. The 2009–2010 cattle-level seroconversion rate was estimated at 7% (95% CI: 5–10%). Trade data from 386 breeders of 48 villages were collected and analysed using social network analysis methodology, nodes being villages and ties being any movements of cattle connecting villages. The specific practice of cattle barter, known as *kapsile*, that involves frequent contacts between cattle of two breeders, was observed in addition to usual trade. Trade data were analysed using a logistic model, the occurrence of seroconversion at the village level being the outcome variable and the network centrality measures being the predictors. A negative association was observed between the occurrence of seroconversion in the village and introduction of cattle by trade ($p = 0.03$), as well as the distance to the nearest water point ($p = 0.002$). Conversely, the practice of *kapsile*, was a seroconversion risk factor ($p = 0.007$). The *kapsile* practice may be the support for inter-village RVFV circulation whereas the trade network is probably rather implicated in the introduction of RVFV to the area from other parts of Madagascar. The negative association of the distance to the nearest water point suggests that after RVFV introduction, a substantial part of transmission may be due to vectors.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Rift Valley Fever (RVF) is a mosquito-borne zoonosis affecting ruminants and humans (Daubney et al., 1931). It is caused by a virus of *Bunyaviridae* family, *Phlebovirus* genus (Xu et al., 2007). The virus is transmitted from ruminants to other ruminants by mosquito bites, and although never demonstrated, by direct contact with body fluids of viremic animals. The disease in animals results in high mortality rates, especially in new-born ruminants, and abortions in pregnant females. Humans may be infected either directly after exposure to blood, tissues or body fluid from viremic animals or by mosquito-borne transmission. Infection in humans is generally associated with moderate influenza-like illness, but severe complications – encephalitis, retinitis or a hemorrhagic form – may occur in a small proportion of patients (1% for each syndrome). The

hemorrhagic form leads to high mortality (rate of approximately 50%) (Gerdes, 2004; Pépin et al., 2010).

RVF disease is known to be endemic in Africa since 1912 (Peters and Linthicum, 1994). The disease spread for the first time to the Arabian Peninsula in 2000 (Ahmad, 2000). In 2006–2007, a large outbreak occurred in the Horn of Africa, first in Kenya (CDC, 2007), Tanzania and Somalia (WHO, 2007), then in Sudan (Adam et al., 2010). In May 2007, RVF was detected on the French island of Mayotte. The virus was probably introduced by the trade of live ruminants imported from eastern Africa during the 2006–2007 epidemics (Paweska et al., 2010).

In Madagascar, RVFV was first isolated in 1979 from a pool of mosquitoes trapped in the highlands, in the absence of any human or animal cases (Clerc et al., 1982; Fontenille et al., 1988; Morvan et al., 1991). During the rainy season of 1990–1991, outbreaks occurred on the highlands, in the human and animal population (Morvan et al., 1992). In 2008 a large outbreak occurred affecting most of the island's regions (Andriamandimby et al., 2010), and leading to 59 confirmed human cases. Nineteen

* Corresponding author. Tel.: +33 01 49 77 13 34.

E-mail address: gaëlle.nicolas@cirad.fr (G. Nicolas).

of these cases were fatal. A study conducted on RVFV isolated during the 1979, 1990–1991 and 2008 outbreaks showed that the strains involved were genetically different (Carroll et al., 2011) and probably introduced prior to each outbreak by cattle exchanges with the African mainland (eastern/central Africa). The Anjozorobe district located in the highlands was heavily affected during the 2008 outbreak (J.M. Reynes, personal communication) (Andriamandimby et al., 2010). This region, located at an average altitude of 1000 m, is characterized by a high annual rainfall level (Goodman et al., 2007) and a temperate climate with an average annual temperature of about 18 °C (with a minimum of 9 °C in August and a maximum of 27 °C in November). Due to a rather cold temperature in winter, this area is not favourable to permanent RVFV circulation. Nevertheless, a serological study conducted on 894 cattle in 2009 showed an IgG seroprevalence rate of 28% [IC95% 25–31] and the existence of recurrent transmission of the virus. This study also suggested that (i) a substantial part of the virus transmission was probably carried out by several species of mosquito vectors, (ii) the recurrence of circulation could not be explained by the presence of wild rodents as reservoirs, but that (iii) cattle trade may contribute to the introduction and the persistence of the virus in this area (Chevalier et al., 2011).

The role of the trading network or of one of its components (e.g. market) and of movements of livestock has already been established in the spread of animal diseases (Gilbert et al., 2005; Kiss et al., 2006) and especially for RVFV (Favier et al., 2006; Swanepoel et al., 2004): from Sudan to Egypt in the 1970s (Abd El-Rahim et al., 1999), from Kenya to the Arabian Peninsula in 2000 (Shoemaker et al., 2002) and from eastern Africa to the Comoro Islands in 2008 (Sissoko et al., 2009).

The aim of this study was to describe the cattle trading network of the Anjozorobe area, analyse its structure and assess the potential role of its components in RVFV circulation.

2. Materials and methods

2.1. Study area

The study area was the Ambongamarina commune located in the Anjozorobe district, north of the capital Antananarivo (Chevalier et al., 2011). This district includes 18 communes (which are small administrative subdivisions) including our study area. Surrounded by the rainforest, the main route joining the commune with the surrounding areas is a track that links the town of Anjozorobe (in the west) to the Alaotra Lake (in the north-east) through the rainforest (Fig. 1). The study area, containing many rice and crop fields, possesses a variety of different water systems used as a water resource for irrigation (Chevalier et al., 2011) and which constitute suitable habitats for mosquitoes. The climate is temperate and wet, characterized by two seasons: dry and cold season from May to October then wet and warm season from November to April. The cattle population of the Ambongamarina commune, in 2011, was estimated by the Malagasy Veterinary Services at 2200 heads. The same year, the human population was estimated at 6500 persons. Herd size ranged from 1 to 15 cattle which are used for agriculture (ploughing and crop transportation) or slaughtered during traditional feasts. A specific traditional trading habit locally known as “*kapsile*”, which is a type of animal barter, was observed in the area in addition to the usual cattle trade. Contrary to the usual trade, this practice induces symmetrical movements of cattle (one animal being given for another received). Milk production is anecdotic and dedicated to family consumption. No milk collection network exists in the study area.

2.2. Network data collection

Meetings with farmers from the study area were organized at the beginning of the study to explain its aims. The decision to participate was taken at the village level.

In this area, zebu theft is common. To protect their cattle, breeders with small herds or from small remote villages (2–3 houses) had decided to pen their animals together. The village was thus considered as the epidemiological unit. A questionnaire survey involving volunteer breeders from each participating village was carried out from February to July 2009. The standardized questionnaire included data about origin and destination of the cattle, their use (work/slaughter), the frequency and periods of transactions, and the number of cattle involved in each transaction. The average distance of the village to the nearest water point was estimated from the 2009 survey (Chevalier et al., 2011). Data on the types of exchanges (trade or *kapsile*) were also collected. For each *kapsile*, the village of both the applicant (the breeder who initiated the barter) and the receiver (the breeder who accepted the barter) were identified. Fokontany is an administrative unit composed of one or several neighbouring villages. Data stored in official fokontany registers were also collected: trade locations for breeders, monthly average cattle number bought, type of cattle bought (zebus or other species), trade periodicity, etc. Markets located outside the Anjozorobe area but supplying the Anjozorobe area market or where breeders may directly buy their cattle were identified. To cross-check collected information with the questionnaire, fokontany and village chiefs were consulted.

2.3. Serological data

As described in Chevalier et al. (2011), an initial large serosurvey was conducted in 2009 in this area. A sample of 894 cattle was randomly selected among 43 participating villages. The animals were ear-tagged and blood sampled. Data on animal age, sex and breed were also registered. Samples were tested for anti-RVFV immunoglobulin (Ig) M and IgG using a previously described ELISA test (Andriamandimby et al., 2010; Madani et al., 2003) by the Madagascar Pasteur Institute. A seroprevalence of 28% was observed. In 2010, based on the willingness of breeders, animals that tested negative in 2009 were sampled again. Samples were tested as previously described.

2.4. Network construction

Three networks of cattle movements were built. Nodes were villages and ties were any movements of cattle connecting villages. As data directions of ties were known, directed ties were used. A first network, termed below “full exchange network”, that included all the animal exchanges was defined. Two other networks were generated according to the type of exchange, i.e. trade or *kapsile*, respectively called “trade exchange network” and “*kapsile* exchange network”.

While *kapsile* induces symmetrical exchange of cattle, applicants would first show their animals to several breeders of one or more villages before striking a deal. A fourth network was therefore set up, in which a directed link from village A to village B was defined if a breeder of village A had been the applicant in a barter accepted by a breeder of village B. This network was called “*kapsile* application network”.

2.5. Network analysis

Social network analysis methods (Wasserman and Faust, 1994) were used to describe and analyse the trade networks using the “sna” package (Butts, 2008) of R software (R Development



Fig. 1. Location of the cattle markets (A: Ambatomena; B: Antanandava) that supply the Ambongamarina commune (red line) and the studied villages (dots) (1: Amboanonoka; 2: Ambongamarina; 3: market of Ambatolampy; 4: Antanifotsy; 5: Ambohimaramanana). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

Core Team, 2011). Networks were described with node-level and network-level parameters. The simplified definitions of each parameter used, in accordance with those already given in the literature (Martínez-López et al., 2009; Newman, 2005; Wasserman and Faust, 1994), are provided below:

- (i) Degree is a node-level centrality measure which represents the number of ties connected with the node. In a directed network, three kinds of degrees can be computed: the number of ties received by the node (indegree), the number of ties sent by the node (outdegree), and their sum (Freeman degree). Degree units are numbers of links. Only the Freeman degree was computed for the *kapsile* exchange network as its links were, by definition, bidirectional.
- (ii) Betweenness is also a node-level centrality measure. It indicates how often a node is on the shortest path between each possible pair of nodes. It measures the influence of a node on the spread of information through the network. The betweenness of a node has been expressed as the proportion of shortest paths between node pairs that pass through that node.
- (iii) Random-walk betweenness is an adaptation of the betweenness parameter for which any path between nodes is considered. Random-walk betweenness of a node has been expressed as the proportion of random walk between node pairs that pass through that node.
- (iv) The clustering coefficient (also called transitivity) is a node-level indicator of the density of local ties. It measures the probability that the adjacent vertices of a vertex are connected.
- (v) Density is a network-level indicator that measures the proportion of observed ties among the possible ties between nodes. It indicates how strongly a network is connected.

Network-level clustering coefficient, degree, betweenness and random-walk betweenness correspond to the average of the node-level values of the corresponding indicators.

The correlation between trade and *kapsile* exchange networks was analysed using the product–moment correlation. To test whether this value was significantly different from zero, one thousands node label permutations were generated for both

networks and the product–moment correlation was calculated for each pair. The approximate *p*-value was the proportion of simulated values that were above the true value. The Euclidian distances between villages of the commune were calculated using GPS coordinates.

2.6. Statistical analysis

Cattle age distributions by trading exchange modality (bought, sold or bartered cattle) and uses (work or slaughtered) were compared using Student's *t*-test.

The association between RVFV circulation and network characteristics was analysed using logistic regression models. The outcome was the occurrence of seroconversion in each village: 0 if no seroconversion had been observed in the village, 1 otherwise.

Nine logistic regression models were tested (Table 3). For 8 of them (models 1–8), a combination of the 4 types of node centrality indicators (Freeman degree, in/out degree, betweenness, and random-walk betweenness) for the 3 exchange networks was used as predictors. The last model (model 9) combined the indegree and outdegree of the trade exchange network and of the *kapsile* application network. Additionally, the following factors potentially linked to the occurrence of seroconversions were included as predictors in each of the nine models: the 2009 prevalence rate (immunity level), the distance from the village to the nearest water point including 4 classes based on the quartiles of the distribution and the occurrence of links from markets and from villages located outside the study area. Links originating from villages located outside the study area were aggregated into a single village-level binary covariable: 0 if such links were absent and 1 otherwise.

Absence of significant collinearity between predictors was assessed checking that the variance inflation factor (VIF) was lower than 5. The number of animals for which seroconversion data were available (cattle that were seronegative in 2009 and sampled in 2010), were used as weights in logistic regression. Due to the non-independence of the observations (in any network, node-level centrality parameters are correlated), a bootstrap procedure (Pesarin, 2001; Sinha, 2009) was implemented to assess the significance of model coefficients. Ten thousand networks were

generated by random permutation of the original adjacency matrix and the logistic model was fitted for each of these. For each model coefficient, the empirical p -value was the proportion of the 10 000 networks for which the value was higher (or lower) than that obtained with the real network. Model selection was based on Akaike Information Criterion (AIC). Odds ratios were calculated for the model that had the lowest AIC, using the interquartile range of the distributions of quantitative variables.

3. Results

The survey concerned 48 villages of the Ambongamarina commune. Three hundred eighty six breeders were interrogated. Only one little “market”, the market of Ambatolampy, was found inside the area (Fig. 1). The survey showed that 40% of *kapsile* users had exchanged cattle more than once a year (vs 22% of buyers) and 60% of *kapsile* users did so because the animal was too old to work efficiently (vs 78% of buyers). Seventy seven barterers were reported by breeders (3 for slaughter, 27 for work, motivation of other barterers were unknown); 126 cattle were bought (6 for slaughter and 120 for work) and 128 were sold (23 for slaughter and 105 for work). The average age of exchanged cattle was approximately 5.5 years both for *kapsile* and for trade. However, in the latter case, the average age was lower for bought cattle (4.5 years) than for sold cattle (6.4 years). Bought cattle were significantly younger ($p=0.02$) than those involved in *kapsile* which were themselves significantly younger than sold cattle ($p=0.05$). Cattle exchanged for work were on average 4.5 years younger (4.9 vs 9.6 years) than cattle exchanged for slaughter ($p<0.0001$) (Fig. 2).

Thirty-two *kapsile* involved villages located outside the study area, but none was initiated by breeders of the study area. Forty-one cattle were sold outside the commune and 61% of bought cattle (67/110) were bought on supplying markets.

Distance between villages connected by cattle exchanges was significantly higher than the distance to the nearest village (Student's t -test, $p<0.0001$). The average distance of villages connected by trading exchanges was 4695 m (4310 m for the trade exchange network and 4885 m for the *kapsile* exchange network). In the study area, the mean distance between any pair of villages was 5510 m. The average distance to the nearest village was 735 m (64–2630 m), and was <1000 m for 38 of 48 villages. Thus, distance does not seem to be a limiting factor for the choice of cattle by breeders.

Of 642 animals that were seronegative in 2009, 484 were sampled again in 2010 at their village of origin ($n=39$ villages). Thirty-two were sold and sampled in another village of the study area. One hundred and fifty eight animals were lost to follow-up, corresponding to a cattle replacement rate of 25% for 2009–2010. Furthermore, breeders tended to maintain a constant herd size and usually sold or slaughtered one cattle when another was bought. In 2011, the commune registered on average ten cattle bought every week. This represents an average annual cattle replacement rate of 24% corroborating the 2009–2010 estimates. Seroconversions were observed in 26 of 39 villages. The cattle-level seroconversion rate was 7% (95% [CI]: 5–10%), confirming that the virus kept on circulating in this area after the 2008 outbreak, with an intra-village seroconversion rate ranging from 0 to 20% (Table 2). The 32 animals that were recaptured in villages different from their villages of origin were still seronegative in 2010.

3.1. Cattle trading network analyses

3.1.1. Bringing cattle into the commune

Breeders of the study area may buy cattle from 2 markets located outside the commune (Fig. 1):

Table 1
General parameters of the full, trade, and *kapsile* exchange networks.

Parameters	Full exchange network	Trade exchange network	<i>kapsile</i> exchange network
Number of nodes	48	48	48
Number of links	168	88	104
Diameter	6	6	6
Clustering coefficient	0.31	0.22	0.28
Average path length	2.7	3.0	2.7
Density	0.07	0.04	0.05
Average degree	7	3.7	4.3
Average betweenness	61.3	41.2	33.6
Normalized average betweenness	0.028	0.019	0.016
Random-walk betweenness	0.051	0.018	0.029

- The Antanandava market, located in the Anjozorobe district, 15 km from the study area. It is supplied by a local cattle breed (zebu) of the Betsiboaka region (to the North, 400 km from the capital), a breeding area which was heavily affected by RVF in 2008 (Andriamandimby et al., 2010). According to the dealers, the travel duration for cattle from the Betsiboaka region to arrive at the Antanandava market is about a week.
- The Ambatomena market, located in the Manjakandrina district, between the cities of Antananarivo and Anjozorobe, is supplied by mixed breed cattle from farms and markets of the highlands. Every two weeks, two traders from this market use to bring their unsold animals to the small market of the study area.

In 2009–2010, among the 40.4% of breeders that bought cattle (156/386), 29% (45/156) purchased on a market and 71% directly from a breeder. Thirty-three percent of cattle ($n=45$) bought on markets came from Antanandava and 67% from Ambatomena.

3.1.2. Trading network topology

Forty-eight nodes linked by 168 ties were identified within the full exchange network (Table 1). Three isolated nodes were identified (villages without any reported cattle exchange with the other villages of the study area). The full exchange, the *kapsile* and the trade exchange networks, as well as the intersection between the latter two are represented in Fig. 3. The *kapsile* application network (unidirectional ties) was not represented since it was similar to the *kapsile* exchange network (bidirectional ties). In this figure, nodes of each network represent the same villages and were fixed using their GPS coordinates. Network-level centrality parameters and clustering coefficients were low (Tables 1 and 2). The full exchange network appeared weakly connected as indicated by the density value: 7% of possible node pairs were actually connected by a link. However, each of the three exchange networks (full, trade and *kapsile* exchange networks) contained a single component in which the average length of the shortest path between node pairs was approximately of 3 links, the maximal value (diameter) being 6 links. On average, a given village was directly connected with 7 other villages by cattle movements (average degree), was located on 2.8% of the shortest paths (average betweenness) and on 5% of any path (average random-walk betweenness) between node pairs.

Network parameters obtained for the trade exchange network appeared lower than for the *kapsile* exchange network (Tables 1 and 2). Twenty-four links (i.e. 14% of the links) between 18 nodes were common to both networks (Fig. 3) and a significant but low correlation was observed (0.22, $p<0.0001$). Nodes having the highest values for centrality parameters were different in the trade and *kapsile* networks, suggesting that different villages may be favoured by users of both exchange habits. In both cases, these favoured villages were located on the main tracks of the area,

Table 2
Centrality parameters and seroconversions observed in 2009–2010 in 38 villages of the Ambongamarina commune.

Villages	Cattle ^a	Positive/Sampled (rate) ^b	Degree Total (T, K) ^c	Indegree Total (T, K) ^c	Outdegree Total (T, K) ^c	betw (T, K) ^c	rbtw (T,K) ^c
Ambatolampy	48	1/13 (0.08)	5 (1, 4)	3 (1, 2)	2 (0, 2)	0.02 (0, 0.03)	0.05 (0, 0.04)
Amboanonoka	100	3/32 (0.09)	26 (11, 22)	12 (5, 10)	14 (6, 11)	0.20 (0.08, 0.15)	0.12 (0.04, 0.10)
Amboaroihazo	158	2/43 (0.05)	9 (6, 6)	6 (4, 3)	3 (2, 3)	0.006 (0.02, 0.004)	0.05 (0.03, 0.04)
Ambohijanahary	48	0/17 (0)	4 (4, 0)	1 (1, 0)	3 (3, 0)	0.004 (0.02, 0)	0.07 (0.03, 0)
Ambohimadera	46	1/19 (0.05)	10 (6, 4)	6 (4, 2)	4 (2, 2)	0.05 (0.007, 0.001)	0.08 (0.03, 0.002)
Ambohimahatsinjo	35	0/14 (0)	3 (1, 2)	2 (1, 1)	1 (0, 1)	0.004 (0, 0)	0.04 (0, 0.03)
Ambohimandroso	24	0/4 (0)	4 (3, 2)	1 (1, 1)	3 (2, 1)	0.0003 (0.001, 0)	0.05 (0.03, 0.03)
Ambohimiaranana	73	1/32 (0.03)	29 (21, 14)	13 (8, 7)	16 (13, 7)	0.19 (0.14, 0.08)	0.13 (0.08, 0.09)
Ambohitraivo	25	2/11 (0.18)	0	0	0	0	0
Ambohitsaratany	18	1/2 (0.5)	2 (2, 0)	1 (1, 0)	1 (1, 0)	0	0.04 (0.0004, 0)
Ambongabe	112	1/25 (0.04)	11 (5, 10)	5 (3, 5)	6 (2, 5)	0.07 (0.03, 0.07)	0.07 (0.02, 0.06)
Ambongamarina	300	1/19 (0.05)	22 (19, 10)	8 (6, 5)	14 (13, 5)	0.11 (0.21, 0.04)	0.14 (0.09, 0.06)
Ampamoha	50	1/9 (0.11)	15 (9, 8)	6 (2, 4)	9 (7, 4)	0.06 (0.06, 0.008)	0.12 (0.07, 0.05)
Ampazava	23	1/7 (0.14)	1 (1, 0)	1 (1, 0)	0	0	0
Ampasika	22	2/14 (0.14)	3 (1, 2)	2 (1, 1)	1 (0, 1)	0.003 (0, 0)	0.04 (0, 0.03)
Andranonahoatra	33	1/7 (0.14)	4 (2, 2)	2 (1, 1)	2 (1, 1)	0.006 (0.003, 0)	0.04 (0.02, 0.001)
Anjozorovola	30	3/28 (0.11)	6 (4, 2)	3 (2, 1)	3 (2, 1)	0.03 (0.03, 0)	0.06 (0.04, 0.03)
Ankerana	98	3/16 (0.19)	7 (3, 4)	4 (2, 2)	3 (1, 2)	0.02 (0.04, 0.003)	0.05 (0.03, 0.03)
Anorana	17	0/3 (0)	9 (5, 6)	4 (2, 3)	5 (3, 3)	0.04 (0.04, 0.002)	0.07 (0.03, 0.04)
Anosimanarivo	33	1/14 (0.07)	14 (7, 8)	6 (3, 4)	8 (4, 4)	0.04 (0.02, 0.01)	0.09 (0.05, 0.04)
Antanifotsy	143	2/17 (0.12)	26 (12, 20)	13 (5, 10)	13 (7, 10)	0.22 (0.08, 0.17)	0.14 (0.05, 0.12)
Antanisoa	28	0/11 (0)	2 (2, 0)	1 (1, 0)	1 (1, 0)	0.003 (0.006, 0)	0.04 (0.03, 0)
Fenoarivo	78	0/8 (0)	16 (8, 10)	9 (5, 5)	7 (3, 5)	0.06 (0.03, 0.008)	0.09 (0.04, 0.05)
Fiadanana	3	0/2 (0)	0	0	0	0	0
Mahazoarivo	15	1/8 (0.13)	9 (3, 6)	4 (1, 3)	5 (2, 3)	0.02 (0.003, 0.006)	0.07 (0.03, 0.04)
Mandrizaza	64	1/16 (0.06)	9 (4, 8)	4 (3, 4)	5 (1, 4)	0.01 (0.02, 0.01)	0.06 (0.03, 0.05)
Mangarivotra	17	0/4 (0)	2 (2, 0)	1 (1, 0)	1 (1, 0)	0	0.04 (0.02, 0)
Miaramasoandro	9	1/6 (0.17)	2 (0, 2)	1 (0, 1)	1 (0, 1)	0	0.04 (0, 0.001)
Miarinarivo	36	0/15 (0)	11 (2, 10)	6 (2, 5)	5 (0, 5)	0.07 (0, 0.06)	0.08 (0, 0.06)
Morarano	28	0/7 (0)	5 (5, 0)	4 (4, 0)	1 (1, 0)	0.001 (0.02, 0)	0.04 (0.02, 0)
Morarano kely	25	0/11 (0)	4 (0, 4)	2 (0, 2)	2 (0, 2)	0.02 (0, 0.02)	0.05 (0, 0.04)
Saharoa	50	0/4 (0)	3 (1, 2)	2 (1, 1)	1 (0, 1)	0	0.04 (0, 0.03)
Tsarafaritra	7	0/2 (0)	2 (2, 0)	1 (1, 0)	1 (1, 0)	0.002 (0.02, 0)	0.04 (0.02, 0)
Tsarahonenana	65	2/26 (0.08)	9 (3, 6)	5 (2, 3)	4 (1, 3)	0.04 (0.01, 0.005)	0.07 (0.0004, 0.04)
Tsaramandroso	54	3/32 (0.09)	9 (4, 6)	4 (1, 3)	5 (3, 3)	0.008 (0.002, 0.01)	0.06 (0.03, 0.04)
Tsaramasoandro	12	1/7 (0.14)	4 (3, 2)	2 (2, 1)	2 (1, 1)	0.005 (0.03, 0)	0.04 (0.02, 0.03)
Tsaramasoandro II	22	1/5 (0.20)	4 (0, 4)	2 (0, 2)	2 (0, 2)	0	0.03 (0, 0.02)
Tsaranierana	16	1/6 (0.17)	1 (1, 0)	1 (1, 0)	0	0	0
1965		36/516					

Shaded portion highlight villages with highest centrality parameters which were used in the text and were located on the Fig. 1

^a Number of cattle declared by the Malagasy Veterinary services after annual vaccination campaign of 2011.

^b Number of positive cattle in 2010 among animals found seronegative in 2009 (incidence rate).

^c Freeman degree, Indegree, Outdegree, centralized betweenness (betw) and random-walk betweenness (rbtw) for the full exchange network, the trade exchange network (T) and the *kapsile* exchange network (K).

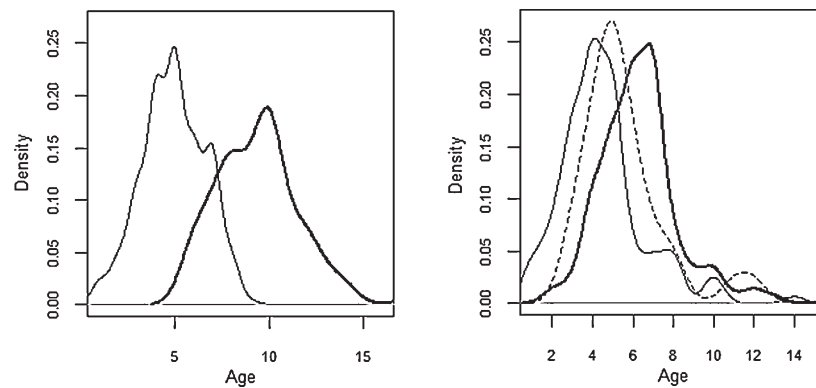


Fig. 2. Age distribution of cattle exchanged in 2010 in the study area according to the type of exchange (right, dashed line: *kapsile*; thick line: cattle sold; thin line: cattle bought), and to the destination of the animals (left, work: thin line, slaughter: thick line).

namely Antanifotsy and Amboanonoka for the *kapsile* exchange network, and Ambongamarina and Ambohimiamanana for the trade exchange network (Fig. 1 and Table 2). In the latter case, both villages were located at opposite sides of the commune. Furthermore, for the trade and *kapsile* exchange networks, the villages having the highest centrality parameter values were located in the

vicinity of Ambatolampy market (Fig. 1 and Table 2). This small market had low values of degree and betweenness and was not a major cattle exchange centre. Both networks were heterogeneous. The degree and clustering coefficient distributions show that the majority of nodes were weakly linked whereas a few nodes were linked with many other nodes (Fig. 4).

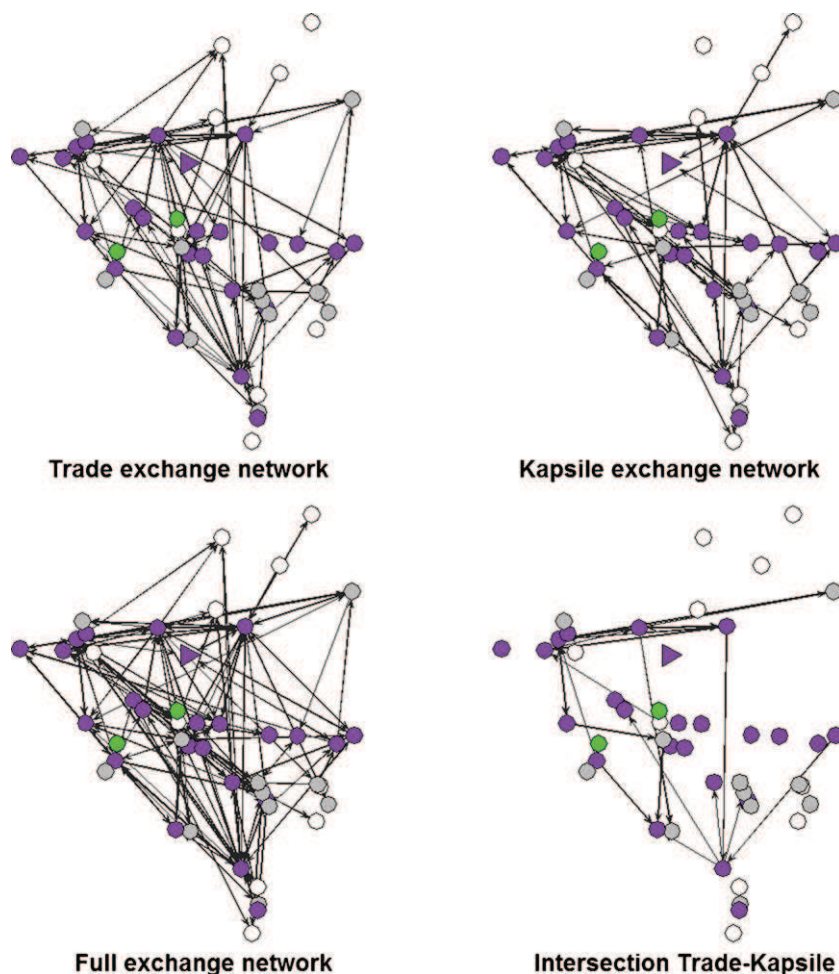


Fig. 3. Structure of the cattle trading networks in the Ambongamarina commune in 2009–2010. Purple: villages where seroconversion was observed in 2009–2010 and infected in 2009; red triangle represents the communal Market of Ambatolampy. Green: villages where no seroconversion was observed in 2009–2010 and not infected in 2009. Grey: villages where no seroconversion was observed in 2009–2010 and infected in 2009. White: villages without seroconversion data. No villages were found free from RVF in 2009 and with observation of seroconversion in 2009–2010. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

Table 3

Studied logistic models of the occurrence of seroconversions in the villages of the study area between 2009 and 2010, and corresponding AIC values.

Model	Total network	AIC
1	SC ~ degree + dist.water + seroprev.09 + Foreign.origin	292
2	SC ~ indegree + outdegree + dist.water + seroprev.09 + Foreign.origin	290
3	SC ~ degree _T + degree _K + dist.water + seroprev.09 + Foreign.origin	281
4	SC ~ indegree _T + outdegree _T + degree _K + dist.water + seroprev.09 + Foreign.origin	262
5	SC ~ betweenness + dist. water + seroprev.09 + Foreign.origin	289
6	SC ~ betweenness _T + betweenness _K + dist.water + seroprev.09 + Foreign.origin	292
7	SC ~ rbtw + dist.water + seroprev.09 + Foreign.origin	318
8	SC ~ rbtw _T + rbtw _K + dist. water + seroprev.09 + Foreign.origin	297
9	SC ~ indegree _T + outdegree _T + indegree _A + outdegree _A + dist.water + seroprev.09 + Foreign.origin	216

SC: occurrence of seroconversions between 2009 and 2010; rbtw = random-walk betweenness; dist.water = distance between village and the nearest water point; seroprev.09 = seroprevalence in 2009; Foreign.origin = trade on markets or villages located outside the study area. Subscripts T, K and A refer to the trade exchange network, *kapsile* exchange network and *kapsile* application network, respectively.

3.2. Centrality measures and seroconversion

Table 3 shows AIC values for the 9 tested models. Model 9 had the lowest AIC, the AIC difference with the next best model (model 4) being large: 46. In this model, a negative association was observed between the occurrence of seroconversion in the village and the distance to the nearest water point. The corresponding odds-ratios (OR) were low (below 0.007) and they decreased with increasing classes of distance (Table 4). A negative association was also observed between occurrence of seroconversion and the indegree in the trade exchange network (OR = 0.2, $p = 0.02$). Conversely, a positive association was observed between occurrence of seroconversion and the outdegree in the *kapsile* application network (OR = 24, $p = 0.004$) (Table 4). No significant association was observed between the occurrence of seroconversion and the seroprevalence level in 2009, nor with the foreign origin of cattle.

4. Discussion

Serosurveys performed in 2009 and 2010 showed that, 2 years after the 2008 outbreak, RVFV was still circulating in the Anjozorobe area. Even if a global seroconversion rate of 7% was observed, no clinical cases had been reported. Intra-village seroconversion rates ranged from 0 to 20%. These values are close to the average incidence rate observed in small ruminants around ponds in Senegal during the 2003 rainy season (5.4% ranging from 0% to 20%; Chevalier et al., 2005). Similarly, and despite two distinct climatic contexts, neither abortions nor clinical signs were reported in Senegal, confirming that RVFV may circulate silently without any illness manifestations.

Seroconversion rates were estimated between 2009 and 2010 by blood sampling of cattle individually identified by ear-tags in 2009. The intra-village seroconversion rates depend on RVFV

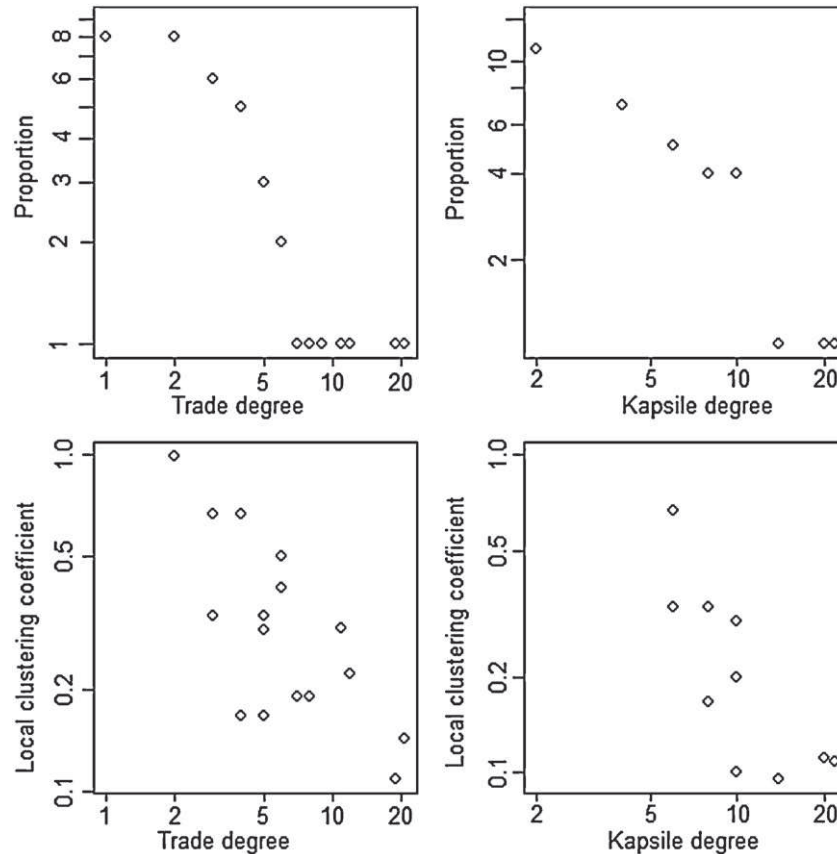


Fig. 4. Distribution of nodes according to the Freeman degree (upper) and to the local clustering coefficient (bottom) (log–log scale) in the trade (left) and the *kapsile* (right) exchange networks.

Table 4

Results of the logistic model of the occurrence of seroconversions in the villages of the study area between 2009 and 2010 (AIC: 216).

	OR (95%CI)	p-value
Indegree _T	0.2 ^a (0.08–0.33)	0.020
Outdegree _T	NS	0.454
Indegree _A	NS	0.243
Outdegree _A	24 ^b (9–88)	0.004
Dist.water		
]0, 152]	Ref	
]152,271]	0.007 (0.0005–0.050)	0.015
]271,423]	0.007 (0.0005–0.042)	0.022
]423,1010]	0.0008 (0.00006–0.006)	0.013
seroprev.09	NS	0.264
Foreign.origin	NS	0.198

Change in the odds of seroconversion when the indegree_T^a or the outdegree_A^b is increased by 1.

dist.water = distance between villages and the nearest water point; seroprev.09 = seroprevalence in 2009; Foreign.origin = trade on markets or villages located outside the study area. Subscripts T and A refer to the trade exchange network and *kapsile* application network, respectively.

transmission within villages that may vary according to local conditions such as vector density or ruminant proximity. Our goal was to assess the role of cattle movements in RVFV spread between villages. We thus used the occurrence of seroconversion in villages (yes/no) as the response variable of the logistic model instead of the intra-village seroconversion rate.

In the study area, cattle are mainly used for work, and are replaced approximately every 4 years. Specific cattle exchange practices were observed. The age of exchanged cattle varied between *kapsile* and trade as well as according to the purpose of the exchange: slaughter or work. The two networks created by the *kapsile* and trade exchanges were weakly correlated. The distribution of nodes degree and local clustering coefficient suggested that preferential attachment mechanisms could play a role in network structure: i.e. the existence of links due to the good reputation of some breeders or villages (Barabási et al., 1999). As a matter of fact, many breeders from different villages, when questioned about their choice justification declared to buy cattle from friends, acquaintances or well-known people. Due to the small size of the dataset, a detailed analysis of the degree distribution could not be performed. Existence of links between villages was not related to distance between these villages: neighbouring villages, located along the same track, were not systematically linked by cattle exchanges. When choosing a supplier, long distances do not seem to be a limiting factor for the breeders of this area. The low correlation between both networks suggests that criteria used for establishing such a reputation are not identical for the *kapsile* and trade exchange networks. Most breeders exchanged cattle occasionally according to their needs, and few of them are actually breeders (i.e. keep animals for reproduction) or full-time cattle traders. However, some breeders or villages are famous for the high quality of their cattle (personal observations). The trade network could be established according to the quality of the animals provided by some villages while *kapsile* would rather be linked to the reputation of breeders as willingly accepting barter.

Trade and *kapsile* are very different exchange practices. In the case of trade, the buyer walks to the village where he wants to buy an animal and negotiates with the seller. When the transaction is closed, the buyer brings the cattle back to his village. There are therefore no contacts between animals of both villages. Bought cattle are either young and used for work and breeding, or old and slaughtered for meat consumption. Conversely, *kapsile* applicants use to show their cattle to several breeders within a single village, and sometimes to breeders living in several villages before striking the deal. Many contacts thus occur between the herd of the *kapsile* applicant and those of other breeders. Moreover, despite

trade may occur all year long, the main trading period extends from May to September (during the dry and cold season), when farmers cash the money of crop. Oppositely, *kapsile* is mainly practiced by farmers during agricultural work periods, mainly March–May for rice collection and November–January for ploughing. Some farmers succeed in ploughing rice from July–August and can make a first harvest in December–January in addition to the main harvest in May. Traditionally, *kapsile* practice does not involve any money transfer but, if needed (e.g. during the work period, when money and rice stocks from the previous season are missing), some farmers may barter one valuable cattle against one cattle of lower value in addition to money. *kapsile* thus provides animals used for work without any additional cost or conversely with earning money but without reducing the herd size. Outside the study area, a survey conducted in 2010 on markets of the Madagascar highlands showed that the *kapsile* practice is common. Other Madagascar regions were not investigated.

A statistical association was observed between network centrality parameters and occurrence of seroconversion, which suggest that cattle movements are a significant support for RVFV spread between villages. However, the two exchange practices had opposite effects. With regard to trade for a given village, the higher the number of villages from which animals had been bought (the indegree) the more protection there was. For *kapsile*, the role of applicants (quantified by the outdegree of the *kapsile* application network) represented a risk factor for their own village. This could be explained by the age of the introduced animals and by the exchange practices themselves. Animals introduced by trade are either old animals bought for slaughter (often immune), or young animals bought for future work. These cattle, too young to work immediately, are parked for pasturing and do not enter the rice fields. Mainly purchased during the dry and cold season, cattle introduced by trade are thus less exposed to the mosquitoes-bite. Chevalier et al. (2011) did not find any seropositive animals in cattle younger than 3 years, whereas the proportion of seropositive animals increased with age. Furthermore, as explained above, buying an animal does not imply any contact between cattle of two villages. However, the bartering of animals through *kapsile* implies that cattle of the applicant have close and frequent contacts with animals of other villages, such contacts often taking place at the end of the day near flooded rice fields which are larval habitats for the competent mosquito species. Moreover, *kapsile* mainly occurs during the wet and warm season when vectors are abundant. Increasing the outdegree in the *kapsile* application network is thus a risk factor for the village of the applicant.

There was no statistical association between the occurrence of seroconversions and the existence of trade events involving markets and/or villages located outside the study area. Nevertheless, these introductions may represent a risk that could not be identified in this study. The expected protective effect of immune cover was not observed. This could be explained by a lack of power due to a small size of dataset.

Our study highlighted original cattle exchange practices that must be taken into account for understanding RVFV circulation. Analysis suggests that both trade and *kapsile* could be important factors in the spread of RVFV. The *kapsile* network could promote RVFV circulation between villages. The negative effect of distance to the nearest water point suggests that, after the virus has been introduced in a village, vector-based transmission is a support for local (intra-village) circulation of RVFV. Vector-based transmission could also allow virus circulation between villages if breeding sites such as rice field are located to a vector flight distance between villages. The low level activity of the communal market is linked to the breeder's interest in bigger markets and to *kapsile* habits. Due to the paucity in cattle choice on the communal market, breeders prefer buying cattle on the two bigger markets even if they

are far from their village. Breeders are prepared to travel long distances in order to choose the most suitable cattle, confirming the idea of the importance attached to the cattle choice by breeders. Considering that, due to temperate climatic conditions, the Anjozorobe area is not suitable to persistence of RVFV, one may explain the 2008 outbreak in this region by viral introduction from one of these two external markets which are connected to markets from other parts of Madagascar. A survey conducted in 2010 on the markets of the Madagascar highlands, as well as a third serological survey conducted in the study area, should provide more information on highlands cattle trade and on the epidemiological processes involved in the recurrent transmission of RVF in this temperate and mountainous area.

Acknowledgements

We acknowledge the personnel of the Veterinary Services, breeders and the Pasteur Institute of Madagascar for their involvement and laboratory support. This study was granted by the Regional Centre of Monitoring of the Indian Ocean (CRVOI) through the project entitled “Rift Valley fever in the Indian Ocean Islands” (RIFT-OI), CIRAD and ANSES.

References

- Abd El-Rahim, I.H.A., et al., 1999. An epizootic of Rift Valley fever in Egypt in 1997. *Rev. Sci. Tech.* 18, 741–748.
- Adam, A., et al., 2010. Manifestations of severe Rift Valley fever in Sudan. *Int. J. Infect. Dis.* 14, 179–180.
- Ahmad, K., 2000. More deaths from Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen. *Lancet* 356, 1422.
- Andriamandimby, S.F., et al., 2010. Rift Valley fever during rainy seasons, Madagascar, 2008 and 2009. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 963–970.
- Barabási, A.-L., et al., 1999. Mean-field theory for scale-free random networks. *Physica A* 272, 173–187.
- Butts, C.T., 2008. A Package for Managing Relational Data in R. *J. Stat. Softw.* 24 (version 2.2-0).
- Carroll, S.A., et al., 2011. Genetic evidence for rift valley fever outbreaks in Madagascar resulting from virus introductions from the East African Mainland rather than enzootic maintenance. *J. Virol.* 85, 6162–6167.
- CDC, 2007. Rift Valley fever outbreak, Kenya, November 2006–January 2007. *MMWR* 56, 73–76.
- Chevalier, V., et al., 2005. Rift Valley fever in small ruminants, Senegal, 2003. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 1693–1700.
- Chevalier, V., et al., 2011. An unexpected recurrent transmission of Rift Valley fever virus in cattle in a temperate and mountainous area of Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1423.
- Clerc, Y., et al., 1982. Le programme exploratoire arbovirus de l'Institut Pasteur de Madagascar: bilan 1976–1980. *Arch. Inst. Pasteur. Madagascar.* 49, 65–78.
- Daubney, R., et al., 1931. Enzootic hepatitis or Rift Valley fever: an undescribed disease of sheep, cattle and man from east Africa. *J. Pathol. Bacteriol.* 34, 545–579.
- Favier, C., et al., 2006. Rift valley fever in West Africa: the role of space in endemicity. *Trop. Med. Int. Health* 11, 1878–1888.
- Fontenille, D., et al., 1988. Hemorrhagic fever viruses in Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur. Madagascar.* 54, 117–124.
- Gerdes, G.H., 2004. Rift Valley fever. *Rev. Sci. Tech.* 23, 613–623.
- Gilbert, M., et al., 2005. Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature* 435, 491–496.
- Goodman, S.M., et al., 2007. Inventaires de la faune et de la flore du couloir forestier d'Anjozorobe-Angavo, Analamerana et Andavakoera. Ed. Sciences biologiques. Recherche pour le développement, Antananarivo, Madagascar.
- Kiss, I.Z., et al., 2006. The network of sheep movements within Great Britain: network properties and their implications for infectious disease spread. *J. R. Soc. Interface* 3, 669–677.
- Madani, T.A., et al., 2003. Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia: epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin. Infect. Dis.* 37, 1084–1092.
- Martínez-López, B., et al., 2009. Social network analysis. Review of general concepts and use in preventive veterinary medicine. *Transbound Emerg. Dis.* 56, 109–120.
- Morvan, J., et al., 1991. Possible Rift Valley fever outbreak in man and cattle in Madagascar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85, 108.
- Morvan, J., et al., 1992. Rift Valley fever epizootic in the central highlands of Madagascar. *Res. Virol.* 143, 407–415.
- Newman, M.E.J., 2005. A measure of betweenness centrality based on random walks. *Social Netw.* 27, 39–54.
- Paweska, J.T., et al., 2010. Update on the 2010 Rift Valley fever outbreak in South Africa. *ArboZoonet News* 5, 7–13. Available on: http://www.arbo-zoo.net/_data/arbozoonet-news.No15.pdf
- Pesarin, F., 2001. Multivariate Permutation Test: With Applications in Biostatistics, Ed. John Wiley & sons, Ltd., University of Padova, Italy.
- Pépin, M., et al., 2010. Rift Valley fever virus (*Bunyaviridae*: *Phlebovirus*): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet. Res.* 41, 61.
- Peters, C.J., Linthicum, K.J., 1994. Rift Valley fever. In: Beran, G.B. (Ed.), *Handbook of Zoonoses*. Second Edition. Section B: Viral Zoonoses. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 125–138.
- R Development Core Team, 2011. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available on: <http://www.R-project.org>
- Shoemaker, T., et al., 2002. Genetic analysis of viruses associated with emergence of Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen, 2000–2001. *Emerg. Infect. Dis.* 8, 1415–1420.
- Sinha, S.K., 2009. Bootstrap test for variance components in generalized linear mixed model. *Can. J. Stat.* 37, 219–234.
- Sissoko, D., et al., 2009. Rift Valley fever, Mayotte, 2007–2008. *Emerg. Infect. Dis.* 15, 568–570.
- Swanepoel, R., et al., 2004. Rift Valley fever. In: Coetzer, J.A.W., Thompson, G.R., Tustin, R.D., et al. (Eds.), *Infectious Diseases of Livestock with Special Reference to Southern Africa*. 2nd ed, pp. 1037–1070, Cape Town, South Africa.
- Wasserman, S., Faust, K., 1994. *Social Network Analysis: Methods and Application*. Cambridge University Press, Cambridge.
- WHO, 2007. Outbreaks of Rift Valley fever in Kenya, Somalia, and United Republic of Tanzania, December 2006–April 2007. *Weekly Epidemiol. Rec.* 82, 169–180.
- Xu, F., et al., 2007. Antigenic and genetic relationships among Rift Valley fever virus and other selected members of the genus *Phlebovirus* (*Bunyaviridae*). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 76, 1194–1200.

Histoire d'Interdisciplinarité

Le concept de discipline scientifique renvoie à « une catégorie organisationnelle au sein de la connaissance scientifique ; elle y institue la division et la spécialisation du travail et elle répond à la diversité des domaines que recouvrent les sciences. Bien qu'englobée dans un ensemble scientifique plus vaste, une discipline tend naturellement à l'autonomie, par la délimitation de ses frontières, le langage qu'elle se constitue, les techniques qu'elle est amenée à élaborer ou à utiliser, et éventuellement par les théories qui lui sont propres » (Morin, 1994).

La plupart des chercheurs sont formés à une seule discipline (économie, sociologie, agronomie, épidémiologie, géographie, etc.). Pourtant, certains problèmes peuvent être qualifiés de complexes et échappent au domaine d'une seule discipline. Ce sont souvent des problèmes associés à des sujets d'études tels que l'environnement, la production agricole ou la santé, qui ne peuvent être étudiés et résolus que grâce à la coopération de plusieurs compétences spécifiques à diverses disciplines. L'interdisciplinarité permet cette coopération et favorise les échanges de connaissances, d'analyses et de méthodes entre deux ou plusieurs disciplines. Ces interactions interdisciplinaires amènent alors à une meilleure compréhension des problèmes.

L'interdisciplinarité s'impose dès lors que l'on perçoit le problème comme un enchevêtrement de systèmes.



Chapitre 3:

Modélisation de la circulation virale en zone tempérée et montagneuse

Les travaux présentés dans ce chapitre ont donné lieu à 2 publications

Nicolas G, Durand B, Lacote S, Rakotoarimanana TT, Chevalier V, Marianneau P (2013). A three years serological and virological cattle follow-up in Madagascar highlands suggests a non-classical transmission route of Rift Valley Fever virus. *Am J Trop Med Hyg*, accepté sous réserve de modifications mineures.

Nicolas G, Chevalier V, Tantely L, Fontenille D, Durand B (2013). A spatially explicit metapopulation model and cattle trade analysis allows identifying the key determinants of the recurrent circulation of Rift Valley fever virus in a pilot area of Madagascar highlands. *Inf Gen Evol*, soumis.

Comme nous l'avons vu au travers des précédents chapitres de ce manuscrit, la FVR est une maladie zoonotique majeure pouvant se transmettre par le biais de piqûres de moustiques infectés ou par contact direct. Pour ces raisons, l'apparition de la maladie dépend partiellement de la présence des moustiques vecteurs et par conséquent de l'environnement qui leur est favorable. Le chapitre 2 a montré que les caractéristiques socio-économiques peuvent elles aussi contribuer à la circulation de la FVR, dans un environnement et un contexte climatique peu ou pas favorable aux moustiques vecteurs (Nicolas et al., 2013). Ces conditions suggèrent par ailleurs, l'existence de mécanismes de transmission autre que la transmission vectorielle par les moustiques. Ce chapitre vise à intégrer dans un modèle de transmission les données de terrain originales et d'origines multiples (entomologiques, sérologiques, mouvements de bovins, dynamiques de populations, etc.) collectées entre 2008 et 2011 dans la zone pilote du projet Rift-OI afin de tester différentes hypothèses pouvant expliquer la circulation récurrente du virus dans cette zone.

Suivi longitudinal mensuel dans 4 villages en 2011

En janvier 2011, une nouvelle enquête sérologique a permis d'estimer un taux de séroconversion de 14% entre mai 2010 et janvier 2011 (IC95% : 1-26% ; n=59) dans 6 villages de la zone d'étude. Au même moment, un suivi longitudinal mensuel d'un an (**Annexe 2** – terrain de la thèse) a été mis en place dans quatre villages de la zone. La sélection des villages s'est faite selon 4 critères : (i) l'historique de la maladie au sein du village (incidence de cas bovins et humains, enquêtes entomologiques), (ii) le taux de séroconversion entre 2009 et 2010 (proche du taux moyen), (iii) l'accessibilité au cours de la saison des pluies (novembre à avril) notamment pendant la période des cyclones (février-mars), et (iv) la participation assidue et la motivation des éleveurs pour une année complète de suivi. Les animaux étudiés étaient des animaux séronégatifs en janvier 2011 qui appartenaient aux agro-éleveurs participants, complétés en cours d'année par des animaux introduits et des animaux nés dans les villages suivis. Les animaux introduits en cours d'année étaient systématiquement inclus au suivi afin de détecter des introductions du VFVR. La mortalité et les avortements ont été recensés par questionnaire. Près de 100 bovins par mois ont été prélevés dans chacun des 4 villages. Les données de ce suivi longitudinal mensuel ont montré une circulation de VFVR à bas bruit au cours de l'année et en l'absence de signe clinique apparent ou de détection d'IgM. Quatre animaux de la cohorte ont ainsi séroconverti en cours d'année (IgG séronégatifs en janvier puis séroconversion avec augmentation du titre d'IgG au cours des mois suivants, trace d'ARN viral spécifique au VFVR chez 2 d'entre eux). Malgré un contexte climatique peu favorable aux populations de vecteurs, le virus semble donc toujours circuler localement, plutôt que par réintroduction, mais silencieusement et en présence d'une population résiduelle de vecteur, 3 années après la dernière épizootie. Toutefois en l'absence de vecteur du genre *Aedes* au sein de la zone d'étude, aucune transmission verticale ne peut avoir lieu. Le virus ne peut donc pas persister dans les œufs du vecteur au cours de l'hiver ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes permettant la circulation récurrente du VFVR. Une transmission directe lors du vêlage de vaches virémiques ou des mécanismes d'hivernage du VFVR (population résiduelle de moustiques adultes infectés en fin de saison des pluies, tiques, réservoir sauvage autre que les petits rongeurs) pourraient expliquer cette circulation.

Choix des outils d'analyse

En l'absence de cas clinique malgré des preuves évidentes d'une circulation répétée du virus (en 2009-2010, 2010-2011 et en 2011), il est difficile de mesurer le niveau de circulation réel du VFVR au sein de la zone d'étude. Il est tout aussi difficile de quantifier le poids des mécanismes de transmissions qui ont permis cette circulation. La modélisation mathématique permet d'aller plus loin dans l'analyse du système épidémiologique, en représentant explicitement des processus non directement observables dans la nature, et en exploitant au mieux les données disponibles (i.e., expérimentale ou de terrain). Un modèle de métapopulation déterministe (**Annexe 3**) est proposé pour simuler la circulation du VFVR dans la zone d'étude et tester plusieurs scénarios plausibles pouvant expliquer la persistance du VFVR dans cet écosystème inhabituel: (i) une survie du VFVR grâce à une transmission directe entre bovins lors du vêlage de vaches virémiques, en

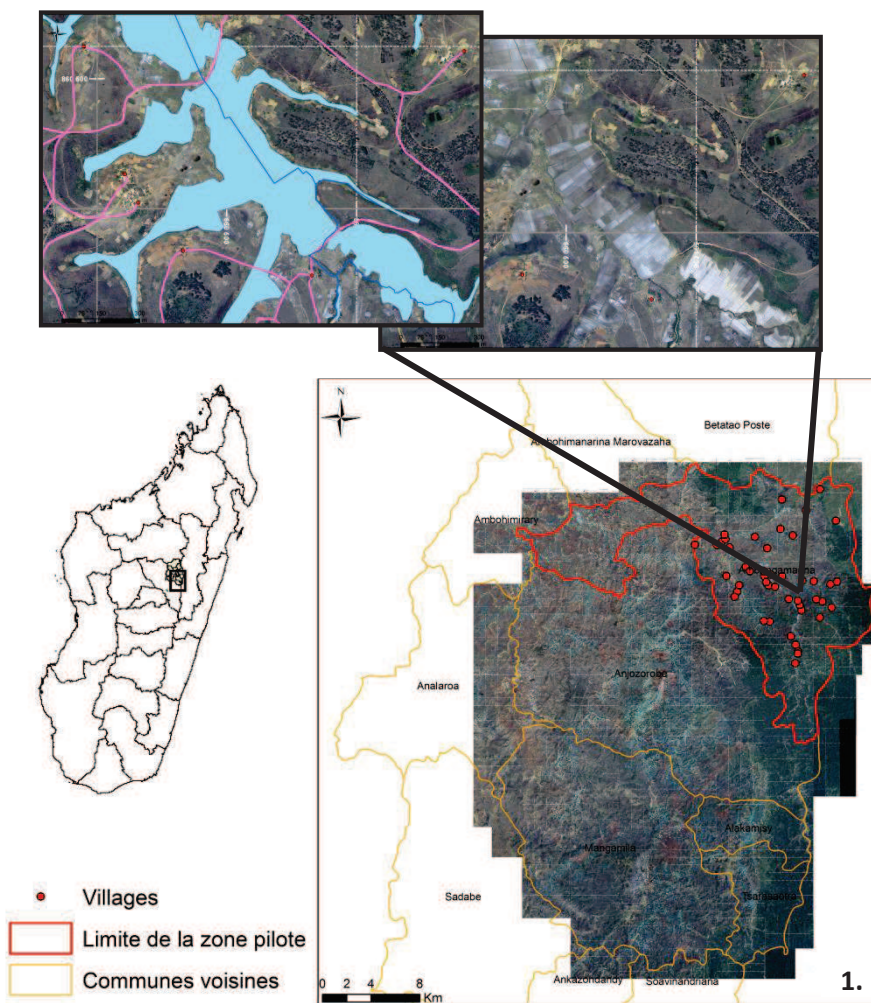
l'absence de vecteurs pendant la saison froide, (ii) une circulation virale vectorielle à bas bruit grâce à une population résiduelle de moustiques pendant l'hiver et en l'absence de transmission directe entre bovins, et enfin (iii) les 2 mécanismes précédents.

Conceptualisation du modèle de circulation virale

Le système épidémiologique des hautes terres malgaches se caractérise par l'absence de réservoir sauvage (Olive et al., 2013), la présence d'une population de moustiques de faible abondance (Tantely et al., 2013), et par un système de rizières irriguées de grande ampleur pouvant constituer des habitats favorables aux moustiques vecteurs (**Figure 1.9**).

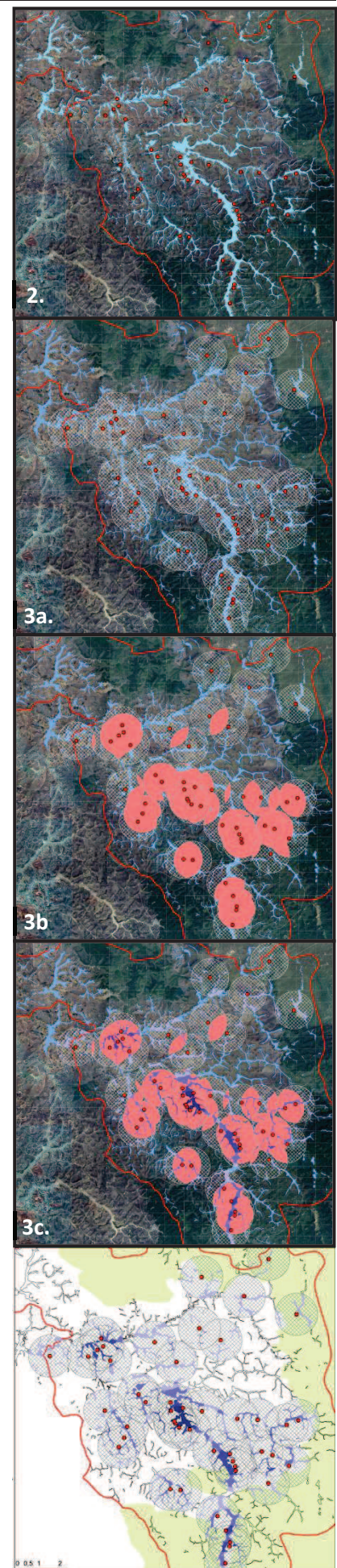
Le système épidémiologique est représenté par une métapopulation de bovins vivant dans les villages de la zone d'étude (n=48) exposés, au cours de leur vie, aux piqûres de moustiques vivant dans les rizières avoisinantes. L'agressivité des vecteurs potentiels de la zone étudiée (*Culex pipiens*, *Culex antennatus*, *Culex univittatus*, *Anopheles squamosus* et *Anopheles coustani*) est essentiellement crépusculaire et nocturne (Tantely et al., 2013). La proximité écologique de ces vecteurs potentiels (utilisent les rizières comme gîte de ponte, même dynamique) permet de ne considérer qu'un seul biotype vecteur (sans distinction d'espèce). Les vecteurs pourront être de statut : Sensible (S), Exposé (E : période d'incubation extrinsèque) et Infecté et Infectieux (I). Du fait du rythme nyctéméral des espèces présentes, l'essentiel de la transmission vectorielle est supposé se dérouler après la journée de travail, une fois les bovins revenus dans leurs villages respectifs. Ainsi les rizières localisées à une distance (à vol de vecteur) inférieure à 1km d'un village sont des gîtes vectoriels potentiels représentant un risque de transmission vectorielle pour les bovins de ce village. Les gîtes vectoriels communs à plusieurs villages permettent alors une transmission vectorielle entre villages (**Encadré 2**). Par ailleurs, les pratiques commerciales (classique et/ou traditionnelle, nommée *kapsile*) induisent des changements de lieux de vie de certains bovins au cours de l'année (mouvements intra-zone d'étude). Les villages de la zone d'étude sont donc reliés entre eux par les mouvements de bovins. Dans le cas du *kapsile*, les bovins de l'éleveur à l'initiative du troc s'attardent généralement en bordure de rizières après la journée de travail afin d'être exposés aux regards des autres éleveurs et ainsi trouver un éventuel partenaire commercial avec qui effectuer le troc. Toutefois, les éleveurs pratiquant cette activité commerciale particulière rentrent tous les soirs à leur village respectif et ce avant que la nuit ne soit complète. Leurs animaux sont donc exposés à la fois aux vecteurs vivant aux alentours de leur village d'origine, et à ceux vivant aux alentours du village où le troc s'effectue (**Figure 3.1**). Au sein de chaque village nous considérons donc 2 sous-populations de bovins selon qu'ils sont impliqués ou non dans la pratique du *kapsile*. Les animaux pourront être de statut : Sensible (S), Exposé (E, incubant), Infecté et Infectieux (I, virémique) ou Résistant (R, immun). Le modèle permet enfin de simuler une transmission directe entre bovins lors du vêlage de vaches virémiques.

Le VFVR peut être introduit depuis l'extérieur de la zone d'étude dans celle-ci par les agro-éleveurs qui achètent des animaux sur des marchés de bovins (Nicolas et al., 2013). Les villages de ces agro-éleveurs, lieux d'introduction du VFVR, ainsi que le nombre d'animaux entrant dans chacun d'eux ont été répertoriés au cours de nos enquêtes. La durée d'incubation de la FVR est



ENCADRE 2 : EXTRACTION DES DONNEES SPATIALES DEPUIS LE LOGICIEL DE GEOMATIQUE ARCGIS 10

1. Récupération des données aériennes de la zone auprès du Plan National Foncier à Madagascar. Géoréférencement des photos aériennes.
2. Numérisation et géolocalisation des éléments (rizières, routes, forêts, rivières...).
3. Extraction des gîtes larvaires : Création d'une zone tampon de 1km de diamètre (distance de vol de vecteur) autour des villages (a). Identification des aires de répartition des vecteurs pouvant représenter un risque de transmission inter-village par intersection des zones tampon puis fusion des objets créés (élimination des doublons) (b). Identification des rizières à l'origine de la transmission inter-villages par intersection des aires à risques précédentes et des rizières de la zone (c). Attribution d'un identifiant unique à chaque « morceau » de rizière ainsi créée et calcul de la surface de chacun. Seule les rizières localisées à 1km ou moins d'un village sont ainsi identifiées (n=562) et récupérées (sans doublons).
4. Création d'un modèle d'extraction de distance village-rizières : pour chaque village de la zone, la distance entre ce village et chacune des rizières identifiées est calculée. Puis une matrice de distance villages-rizières est créée et importée sous R afin de construire les réseaux de contacts.
5. En parallèle : Compilation des données de surface de chacune des rizières identifiées dans une table et importation sous R (R Development Core Team, 2011).



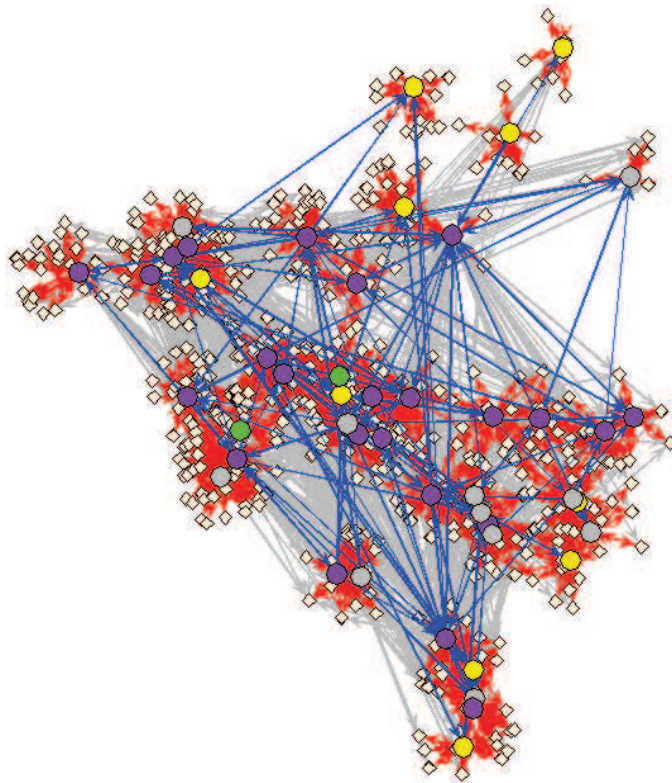


Figure 3.1: Réseaux de contacts village-village et village-rizières dans la commune Ambongamarina en 2009-2010. Losange beige : rizières. Points ; **Violet** : villages où des séroconversions furent observées en 2009-2010 et qui ont été infectés en 2009. **Vert** : villages où aucune séroconversion ne fut observée en 2009-2010 et qui ne furent pas infectés en 2009. **Gris** : villages où aucune séroconversion ne fut observée en 2009-2010 mais qui furent infectés en 2009. **Jaune** : villages sans données de séroconversion. Aucune séroconversion ne fut observée dans un village trouvé non infecté en 2009. Les villages sont connectés entre eux par les mouvements de bovins (**liens bleu**). Les bovins impliqués dans la pratique du *kapsile* sont exposés aux vecteurs présents dans les rizières situées à moins de 1km de leur village (**liens rouge**) ainsi qu'aux populations de vecteurs des rizières situées à moins de 1km du village ayant accepté un *kapsile* initié par le village d'origine des bovins (**liens gris**).

relativement courte et les données de terrain ont montré que le nombre annuel de bovins introduits dans la zone d'étude depuis des marchés lointains était faible. Par conséquent, l'introduction de la FVR a été supposée être un événement unique, survenant une seule fois. On suppose qu'un unique animal incubant (dans l'état E) est introduit dans la zone en début de simulation. Puis, le système évolue librement selon les termes du modèle.

Paramétrisation / Calibration / Exploitation

Le modèle est paramétré pour reproduire les conditions de la zone d'étude, à l'aide des données d'observations collectées entre 2009 et 2011 : images satellites de la zone, géolocalisation des villages et des rizières ainsi que réseaux de contacts associés (réseau d'échanges commerciaux, réseau de troc, réseau entre villages et rizières avoisinantes), nombre de bovins par village avec distinction de ceux impliqués dans le troc, taux de naissance et de mortalité annuels, abondance mensuelle des vecteurs, variation mensuelle du taux de parturité, proportion d'exposition à la transmission vectorielle induite par le troc de bovins. Les données de virémie et d'incubation utilisées proviennent de la bibliographie (Bird et al., 2009, Pépin et al., 2010). Pour une rizière donnée, l'abondance vectorielle est modélisée comme le produit du ratio vecteur-hôte, de la surface de la rizière, et de l'abondance relative (entre 0 et 1) au jour considéré. Cette abondance relative est considérée comme nulle (ou faible) en saison sèche (1^{er} mai au 30 septembre) puis augmente linéairement jusqu'au 31 décembre, où elle atteint un plateau (pic de la saison des pluies : janvier à mars). L'abondance relative diminue ensuite de façon linéaire en avril pour atteindre de nouveau le niveau minimum d'abondance relative au 1^{er} mai. Les variations quotidiennes du taux parturité montrent une augmentation linéaire pendant la saison des pluies (1 octobre to 30 avril). La valeur initiale du taux de pares (0,56 pour 1^{er} octobre) et la pente de l'augmentation linéaire (0.002) ont été estimées (par régression linéaire simple) à partir des données recueillies sur le terrain au cours de

l'enquête entomologique 2009-2010. En saison sèche, on suppose que le taux de parturité a une valeur constante fixée à 0,90. La durée du cycle gonotrophique et celle de la période d'incubation extrinsèque ont été fixées en fonction de la littérature à 3 et 7 jours, respectivement.

Les paramètres de transmission ont été estimés par la méthode du maximum de vraisemblance, en utilisant l'ensemble des données de séroprévalence et de séroconversion recueillies au sein de la zone d'étude entre 2009 et 2011. Trois paramètres non-observables ont ainsi été estimés par calibration du modèle : (i) le ratio vecteur/hôte (H_v) qui correspond au nombre de vecteurs par bovin et par m^2 de rizières au sein de la zone, (ii) la transmission directe liée aux mises bas de femelles virémiques (β) et (iii) l'abondance résiduelle de vecteurs (α_{\min}) au cours de la saison sèche. Quatre modèles ont été comparés, pour étudier les mécanismes qui auraient pu permettre au VFVR de rester en circulation dans la zone d'étude entre 2008 et 2011 :

- M0 (hypothèse nulle): pas de persistance du VFVR pendant l'hiver, pas de population de vecteurs active en hiver ($\alpha_{\min} = 0$) ni de transmission directe ($\beta = 0$), seul H_v est estimé,
- M1: persistance grâce à la transmission directe ($\beta > 0$), mais sans population de vecteurs actifs en hiver ($\alpha_{\min} = 0$), deux paramètres ont été estimés : H_v et β ,
- M2 : persistance grâce à une population de vecteur résiduel actif en hiver ($\alpha_{\min} > 0$), mais sans transmission directe ($\beta = 0$), deux paramètres ont été estimés : H_v et α_{\min} ,
- M3 : combinaison des deux mécanismes précédents ($\alpha_{\min} > 0$ et $\beta > 0$), trois paramètres ont été estimés : H_v , α_{\min} et β .

Dans la zone d'étude, les premiers cas cliniques bovins et humains ont été signalés et confirmés par l'Institut Pasteur de Madagascar en février 2008 (JM. Hérault, Communication personnelle). Les données de terrain ont montré que l'achat de bétail sur les marchés extérieurs à la zone avait lieu principalement après la récolte du riz (quand les éleveurs ont de l'argent disponible), pendant la saison sèche et froide (mai à septembre). Dix dates possibles ont donc été considérées pour l'introduction du virus: le premier jour de chaque mois, entre mai 2007 et février 2008. L'estimation des paramètres a donc été réalisée pour 40 modèles (M0, M1, M2 et M3 pour 10 dates d'introduction), qui ont été comparés en se basant sur le critère d'information bayésien (BIC pour Bayesian Information Criterion).

Résultats et interprétation

Parmi les 40 modèles comparés, celui avec la valeur de BIC la plus basse était M3, avec une première introduction du VFVR en août 2007 (soit pendant la saison sèche et froide et la période de repiquage du riz), environ 6 mois avant les premiers cas cliniques confirmés en laboratoire (février 2008). Les valeurs estimées des paramètres montrent une transmission directe significative lorsque les vaches virémiques vèlent (avec environ 3 animaux exposés à VFVR à chaque vêlage des vaches virémiques), et une persistance de la population de moustiques pendant la saison sèche et froide à un niveau significatif (17 % de l'abondance maximale lors du pic de la saison des pluies). Au sein de la zone, le mois d'août correspond à la remise en eau des rizières, pour la première fois depuis la saison des pluies précédente (**Figure 2.2**). Ces conditions sont compatibles avec l'existence d'une

population résiduelle de moustiques actifs, même si les basses températures sont toujours défavorables à la prolifération des moustiques. A cette période de l'année, l'activité commerciale est accrue en raison des besoins en force de traction dans les rizières. L'argent des récoltes est disponible et les achats de bovins sur marché sont donc fréquents. Les observations de terrain ont montré que le marché aux bestiaux le plus proche est approvisionné en bovins d'une zone d'élevage qui a été fortement affectée par la FVR en 2008 et 2009 et dont le climat est favorable aux moustiques vecteurs du VFVR (Nicolas et al., 2013). La saisonnalité de l'activité commerciale dans la zone n'a pas été prise en compte lors de la conception du modèle. Toutefois la correspondance des dates suggèrent qu'il y a bien eu une introduction du VFVR via le commerce et notamment via des achats de bovins sur un marché localisé dans une zone au contexte éco-climatique plus favorable à la transmission du virus.

Le taux de séroprévalence observé au cours de l'enquête sérologique de 2009 (qui a été menée dans 43 des 48 villages de la zone d'étude) était proche du taux de séroprévalence prédit par le modèle. Le modèle calibré a également montré une bonne correspondance des taux de séroprévalence (observés et prédits pour 2009) au niveau du village (**Figure 3.2**). La comparaison de ces taux a montré que 80% des taux de séroprévalence prévus et 87% du taux de séroconversion sont inclus dans l'intervalle de confiance de la valeur observée. Selon la dynamique prédite, le VFVR a continué de circuler après le pic de l'épidémie de 2008, mais à un niveau bas, la transmission vectorielle étant le mode de transmission principal. Selon les prédictions du modèle, le nombre de bovins ayant été infectés par transmission vectorielle était plus élevé pendant la saison chaude et humide que pendant la saison sèche et froide. Cependant, en raison du taux élevé de femelles pares dans la population de moustiques active en saison sèche, le nombre de bovins infectés pendant la saison sèche et froide est resté relativement élevé. Le nombre de bovins infectés par transmission directe (lorsque les vaches virémiques vèlent) est globalement similaire pour les deux saisons. Pour l'ensemble de la période, les prédictions du modèle estiment à 15% la proportion de bovins infectés par transmission directe, contre 85% par transmission vectorielle. Cependant, la transmission directe pourrait avoir joué un rôle important immédiatement après le pic de l'épidémie avec > 40% des infections qui se produisent par transmission directe au cours de la saison chaude et humide suivante.

Même si elle n'a jamais été démontrée, la transmission directe entre bovins semble possible. L'infection par la FVR chez l'homme est souvent attribuée à des contacts avec des produits d'avortement ou des fluides corporels de bovins. En raison du comportement des bovins et des contacts étroits entre les vaches dans les enclos de nuit des villages de la zone d'étude, la transmission directe lors des vêlages des vaches virémiques semble plausible. Le modèle sélectionné confirme que les conditions éco-climatiques qui prévalent dans la zone d'étude ne sont pas favorables à une transmission endémique de la FVR. Cependant, les liens commerciaux existant entre cette région et les régions dont les conditions sont favorables, comme la partie sud-ouest de l'île, font que la zone est à risque de nouvelles introductions. En l'absence de réservoir sauvage (Olive et al., 2013) et d'*Aedes* dans la zone d'étude, d'autres modes de transmission pourraient

également jouer un rôle dans la circulation du VFVR. Une transmission verticale a été expérimentalement démontrée chez la brebis, en l'absence de signes cliniques ou de virémie maternelle détectable (Antonis et al., 2013) et pourrait exister chez les bovins. Une persistance du VFVR chez les femelles adultes du genre *Culex* (comme démontrée pour le virus du Nil occidental (VWN) (Charron et al., 2013)) n'a jamais été démontrée pour la FVR, mais mérite certainement d'être étudiée chez les espèces vectrices de cette zone d'altitude. Enfin, les vecteurs non-moustiques tels que les tiques (Linthicum et al., 1989) ou les Stomoxes (Baldacchino et al., 2013) pourraient aussi jouer un rôle dans le cycle de la FVR sur les hautes terres malgaches en raison de leur association étroite avec les animaux domestiques qui servent d'hôtes amplificateurs (Nchu&Rand, 2013).

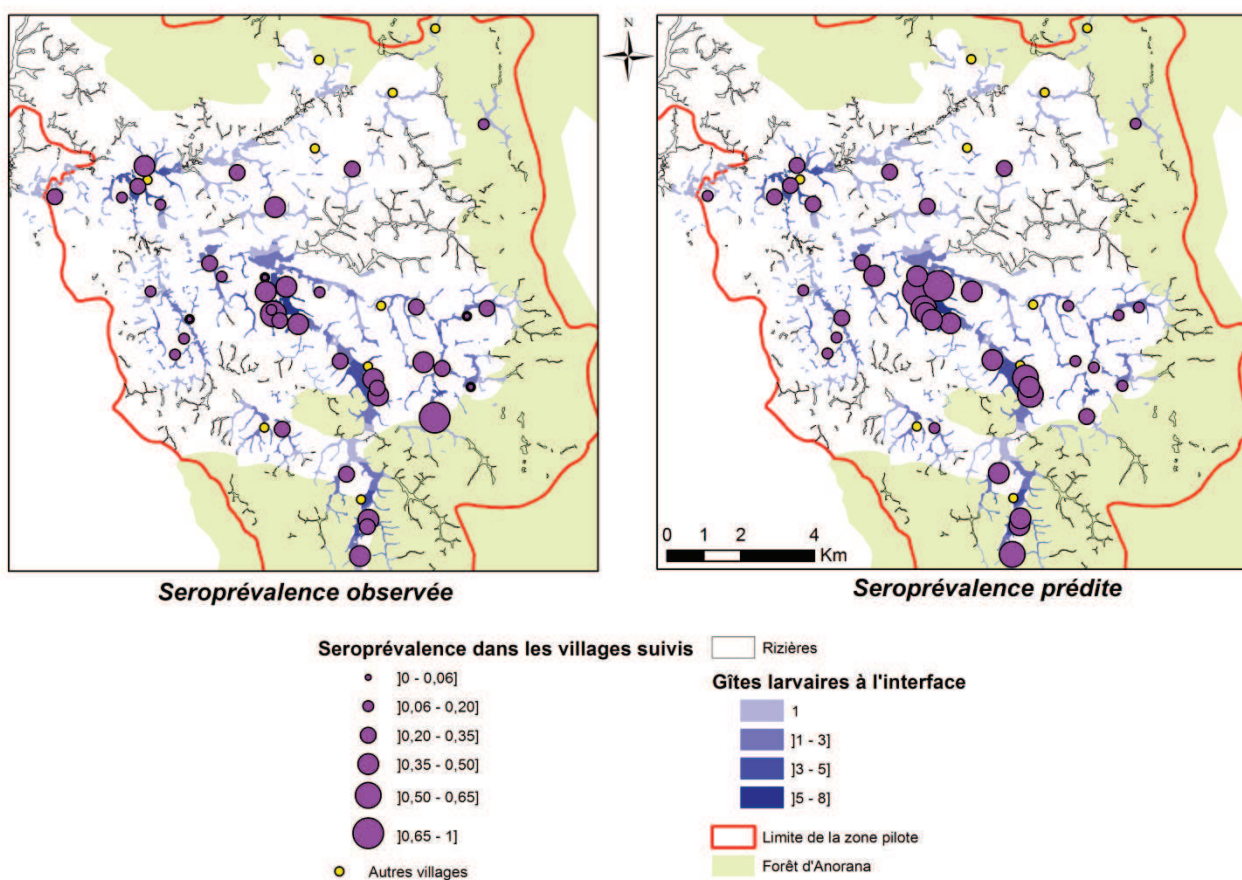


Figure 3.2: Taux de séroprévalence observés et prédits dans les villages de la zone d'étude en 2009.

Article 3 (Accepté) :

A three years serological and virological cattle follow-up in Madagascar highlands suggests a non-classical transmission route of Rift Valley Fever virus. G Nicolas, B Durand, TT Rakotoarimanana, S Lacote, V Chevalier, P Marianneau. AJTM, accepté

Article 4 (Soumis) :

A spatially explicit metapopulation model and cattle trade analysis allows identifying the key determinants of the recurrent circulation of Rift Valley fever virus in a pilot area of Madagascar highlands. G Nicolas, V Chevalier, LM Tantely, D Fontenille, B Durand. Inf Gene Evol, soumis.

Chapitre 3 en résumé

En 2008-2009, un foyer de FVR s'est produit sur les hautes terres de Madagascar. Dans une zone d'étude tempérée et montagneuse de ces hautes terres, un suivi sérologique de bovins a été mis en œuvre pendant 3 ans (2009 à 2011). Un taux de séroprévalence de 28% a été estimé en 2009 ainsi qu'un taux de séroconversion de 7% en 2009-2010 et 14% en 2010-2011. En 2011, une étude longitudinale a montré une circulation virale à bas bruit au cours de l'année. Deux animaux de la cohorte suivis sont devenus IgG séropositifs et ont montré une augmentation du titre d'IgG spécifique au VFVR au cours des mois suivants. Des séquences d'ARN viral spécifiques au VFVR ont été détectées. Une transmission directe lors du vêlage de vaches virémiques ou des mécanismes d'hivernage du VFVR pourraient expliquer cette récurrence de la circulation du VFVR. Dans cette zone, les échanges commerciaux de bovins semblent participer à la circulation du VFVR. Toutefois, les mécanismes permettant au virus de circuler de façon prolongée alors que les vecteurs sont rares voire absents en hiver (saison sèche et froide) et ont une faible densité de population pendant la saison chaude et humide restent peu clairs. Un modèle couplant les pratiques d'échanges de bovins et la transmission vectorielle est proposé pour expliquer la diffusion et la persistance du VFVR dans cette zone tempérée et montagneuse. Le modèle est utilisé pour tester 3 scénarios qui pourraient expliquer la circulation récurrente du VFVR dans la zone étudiée : (i) un hivernage du VFVR grâce à une transmission directe entre bovins lors du vêlage de vaches virémiques, en l'absence de vecteurs pendant la saison froide, (ii) une circulation virale vectorielle à bas bruit grâce à une population résiduelle de moustiques pendant l'hiver et en absence de transmission directe entre bovins, (iii) les 2 modes de transmission. Les résultats sont discutés. Le modèle sélectionné suggère que les 2 modes de transmission sont impliqués dans la circulation du VFVR au sein de la zone. L'introduction par le commerce d'un animal virémique aurait eu lieu en août 2007. Pour l'ensemble de la période, le modèle prédit que 85% des bovins infectés l'ont été par transmission vectorielle alors que les 15% restants l'auraient été par transmission directe.

Short Report: A 3-Year Serological and Virological Cattle Follow-Up in Madagascar Highlands Suggests a Non-Classical Transmission Route of Rift Valley Fever Virus

Gaëlle Nicolas,* Benoit Durand, Tafika Tojofaniry Rakotoarimanana, Sandra Lacote, Véronique Chevalier,† and Philippe Marianneau‡

International Centre for Research in Agriculture and Development (CIRAD), Montpellier, France; French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES), Epidemiology Unit, Animal Health Laboratory, Maisons-Alfort, France; FOFIFA-DRZV, Antananarivo, Madagascar; French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES), Virology Unit, Laboratory of Lyon, Lyon, France

AU1

Rift Valley fever virus (RVFV) is a vector-borne zoonotic disease causing severe mortality in young ruminants and abortion in pregnant females. The virus is transmitted by mosquitoes or direct contact with body fluids or tissues from viremic animals.¹

In Madagascar, RVFV was first isolated in 1979 from pools of mosquitoes captured in the highlands without any reported human or animal cases.² First epizootics occurred in 1990–1991 in livestock of the highlands during two consecutive rainy seasons.³ In 2008–2009, a large RVFV outbreak occurred, affecting livestock and humans, in most of the country districts.⁴ Carroll et al.⁵ showed that RVFV strains isolated in 1979, 1990–1991, and 2008–2009 were genetically different and probably introduced from the African mainland by cattle trade.

Because of a temperate climate, the highlands were not considered at risk for RVFV transmission. However, this area was heavily infected during the 2008–2009 outbreak.⁴ In a pilot area of these highlands (200 km²; the so-called Anjozorobe District), a serological survey was conducted on ear-tagged cattle in 2009 and 2010. In 2009, the estimated seroprevalence rate was 28% (95% confidence interval = 25–31%; $N = 894$). Between 2009 and 2010, a seroconversion rate of 7% was observed (95% confidence interval = 5–10%; $N = 516$).^{6,7} A large serological and virological study performed in wild rodents of this area suggested that these animals were not involved in the RVFV maintenance.⁸ In January of 2011, of 59 animals (from six villages of the area) that were seronegative in 2010, 8 animals had seroconverted.

To assess the RVFV transmission dynamic, a longitudinal serological study was performed in four villages of the Anjozorobe District from January to December of 2011. The villages were selected according to (1) RVFV history (i.e., incidental cases in cattle, human cases, and entomological study⁹), (2) seroconversion rate close to the average value calculated in 2009–2010, (3) accessibility during the rainy season, and (4) the breeders' agreement.

In January of 2011, 179 bovines were present in these four villages, among which 24 bovines had tested negative in 2010 and were still seronegative in January of 2011. In December of 2011, 173 bovines were present in the studied villages, of which 149 bovines could be sampled. In each month of 2011,

between 88 and 127 bovines were sampled in each village (1,353 blood samples as a whole). Blood samples were tested for anti-RVFV immunoglobulin M (IgM) and IgG using ID Screen RVF IgM Capture (IDvet) and ID Screen RVF Competition Multi-species (IDvet), respectively. Molecular detection using real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction was also been performed as previously described.¹⁰ Cattle movements—death, slaughtering, birth events, and trade—were monitored.

Estimated birth and mortality rates as well as the number of exchanged animals were consistent with previous observations.⁷ Newly introduced animals were systematically sampled. All of these animals were seronegative ($N = 25$). Four animals of the cohort that tested negative in January were found IgG-positive several months later (two animals in May and two animals in August). In the following months, each of them showed an increase of the IgG level. The specificity of these IgG-positive results was verified by seroneutralization. Although clinical signs and IgM were not observed or detected, these four animals seemed to be newly infected, because they were seronegative at the beginning of the study, were IgG-positive after a few months, and showed a subsequent increase of IgG titer in the next months). Furthermore, they were infected during the dry and cold season, when RVF vectors are rare or absent.⁹

Viral RNA was detected in two of these animals with sequences specific of RVFV. Viral genome was detected in four consecutive samples of a 10-year-old female (September to December) and one sample of a 7-year-old male (December) from the four animals. These animals were located in two villages—Anorana for the male and Antanifotsy for the female—that were strongly affected by the outbreak of 2008–2009, and human cases had been reported at that time. Both villages were surrounded by different landscapes (i.e., savannah and edge of the primary rainforest, respectively). In 2009, seroprevalence levels of 14% for Anorana ($N = 7$) and 26% for Antanifotsy ($N = 39$) had been estimated. In 2010, no seroconversion ($N = 3$) had been detected in Anorana, and a seroconversion rate of 12% ($N = 17$) had been estimated in Antanifotsy. No clinical case was reported in human or cattle throughout the pilot area since the 2007–2008 outbreak.

Serological and virological analyses suggest that seroconversions occurred in 2011 in the Madagascar highlands. These seroconversions were observed in animals that did not move from their village during the whole serological survey. Three years after the last clinical cases, these seroconversions evidence an RVFV local circulation when mosquitoes are rare or inactive. Direct transmission mechanisms, virus overwintering

* Address correspondence to Gaëlle Nicolas, International Centre for Research in Agriculture and Development (CIRAD), Montpellier 34090, France. E-mail: gaelle.nicolas@cirad.fr

† These authors contributed equally.

in vectors (residual active mosquito population during the dry and cold season and ticks^{11,12}), or the existence of a wild reservoir other than wild terrestrial small mammals⁸ may explain these seroconversions.

Received September 18, 2013. Accepted for publication November 20, 2013.

Acknowledgments: We acknowledge the personnel of the Veterinary Services and breeders for their involvement.

Financial support: This study was granted by the Regional Centre of Monitoring of the Indian Ocean (CRVOI) through the project entitled "Rift Valley fever in the Indian Ocean Islands" (RIFT-OI), International Centre for Research in Agriculture and Development, and French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety.

Authors' addresses: Gaëlle Nicolas, International Centre for Research in Agriculture and Development (CIRAD), Montpellier, France, E-mail: gaelle.nicolas@cirad.fr. Benoit Durand, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES), Animal Health Laboratory, Maisons-Alfort, France, E-mail: benoit.durand@anses.fr. Tafika Tojofaniry Rakotoarimanana, FOFIFA-DRZV, Antananarivo, Madagascar, E-mail: tsoukoun2@yahoo.fr. Sandra Lacote and Philippe Marianneau, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES), Laboratory of Lyon, Lyon, France, E-mails: sandra.lacote@anses.fr and philippe.marianneau@cirad.fr. Véronique Chevalier, International Centre for Research in Agriculture and Development (CIRAD) ES, Montpellier, France, E-mail: veronique.chevalier@cirad.fr.

REFERENCES

1. Pépin M, Bouloy M, Bird BH, Kemp A, Paweska JT, 2010. Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet Res* 41: 61.
2. Fontenille D, Mathiot C, Coulanges P, 1988. Hemorrhagic fever viruses in Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 54: 117–124.
3. Morvan J, Rollin PE, Laventure S, Rakotoarivony I, Roux J, 1992. Rift Valley fever epizootic in the central highlands of Madagascar. *Res Virol* 143: 407–415.
4. Andriamandimby SF, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Jeanmaire EM, Ravololomanana L, Razafimanantsoa LT, Rakotojoelinandrasana T, Razainirina J, Hoffmann J, Ravalohery JP, Rafisandratantsoa JT, Rollin PE, Reynes JM, 2010. Rift Valley fever during rainy seasons, Madagascar, 2008 and 2009. *Emerg Infect Dis* 16: 963–970.
5. Carroll SA, Reynes JM, Khristova ML, Andriamandimby SF, Rollin PE, Nichol ST, 2011. Genetic evidence for Rift Valley fever outbreaks in Madagascar resulting from virus introductions from the East African Mainland rather than enzootic maintenance. *J Virol* 85: 6162–6167.
6. Chevalier V, Rakotondrafara T, Jourdan M, Heraud JM, Andriananivo HR, Durand B, Ravaomanana J, Rollin PE, Rakotondravao R, 2011. An unexpected recurrent transmission of Rift Valley fever virus in cattle in a temperate and mountainous area of Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis* 5: e1423.
7. Nicolas G, Durand B, Duboz R, Rakotondravao R, Chevalier V, 2013. Description and analysis of the cattle trade network in the Madagascar highlands: potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus. *Acta Trop* 126: 19–27.
8. Olive MM, Razafindralambo N, Andrianavo Barivelo T, Rafisandratantsoa J-T, Soarimalala V, Goodman SM, Rollin PE, Heraud JM, Reynes JM, 2013. Absence of Rift Valley Fever Virus in wild small mammals, Madagascar. *Emerg Infect Dis* 19: 125–1027.
9. Tantely ML, Rakotoniaina JC, Tata E, Andrianavolambo L, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N, 2013. Biology of mosquitoes that are potential vectors of Rift Valley fever virus in different biotopes of the Central highlands of Madagascar. *J Med Entomol* 50: 603–610.
10. Drosten C, Gottig S, Schilling S, Asper M, Panning M, Schmitz H, Günther S, 2002. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 40: 2323–2330.
11. Nchu F, Rand A, 2013. Rift Valley fever outbreaks: possible implication of *Hyalomma truncatum* (Acari: Ixodidae). *Afr J Microbiol Res* 7: 3891–3894. AU3
12. Linthicum KJ, Logan TM, Bailey CL, Dohm DJ, Moulton JR, 1989. Transstadial and horizontal transmission of Rift Valley fever virus in *Hyalomma truncatum*. *Am J Trop Med Hyg* 41: 491–496.

A spatially explicit metapopulation model and cattle trade analysis suggests key determinants for the recurrent circulation of Rift Valley fever virus in a pilot area of Madagascar highlands

Gaëlle NICOLAS^{1,2*}, Véronique Chevalier¹, Luciano Michael Tantely³, Didier FONTENILLE⁴, Benoît DURAND²

¹ Agricultural research for Development (CIRAD), Montpellier, France. +33 4 67 59 37 15

² Paris-Est University, Anses, Laboratory for Animal Health, Epidemiology Unit, Maisons-Alfort, France

³ Pasteur Institute of Madagascar, Antananarivo, Madagascar

⁴ Research Institute for the development (IRD), Montpellier, France

* Corresponding author: Gaëlle Nicolas, gaelle.nicolas@cirad.fr

Abstract (300 words)

Rift Valley fever (RVF) is a vector-borne zoonotic disease of livestock that causes high morbidity and mortality in ruminants. In 2008-2009, RVF outbreak affected a temperate and mountainous area of the Madagascar highlands. An entomological survey showed the absence of *Aedes* among the potential RVF virus (RVFV) vector species identified in this area, and a global low abundance level of mosquitoes due to unfavorable climatic conditions. No serological sign of infection was observed in wild terrestrial mammals of the area, suggesting an absence of wild RVFV reservoir. However, a three years serological and virological survey in cattle showed a recurrent RVFV circulation in the area. The objective of this study was to understand the key determinants of this unexpected recurrent transmission. A spatial deterministic discrete-time metapopulation model was designed and parameterized to reproduce the local conditions using observational data collected in the area. Three scenarios that could explain the RVFV recurrent circulation in the area were analyzed: (i) RVFV overwintering thanks to a direct transmission between cattle when viraemic cows calve,

vectors being absent during the winter, (ii) a low level vector-based circulation during winter thanks to a residual vector population, without direct transmission between cattle, (iii) combination of both above mentioned mechanisms. According to the Bayes information criterion, the best model incorporated both a low level RVFV winter vector-borne transmission and a direct transmission between animals when viraemic cows calve. Model predictions satisfactorily reproduced field observations, 85% of cattle infections being attributed to vector-borne transmission, and 15% to direct transmission. Interweaving between agricultural works in rice fields, seasonality of vector proliferation, and cattle exchange practices appeared to be a key element for understanding RVFV circulation in the pilot area of Madagascar highlands.

Introduction

Rift Valley fever virus (RVFV) is a mosquito-borne zoonosis of livestock known to be endemic in the African mainland [1]. This pathogen, member of the *Phlebovirus* genus (*Bunyaviridae* family) is transmitted between ruminants by *Aedes*, *Culex* and *Mansonia* mosquitoes [2, 3] and recent serological and virological results suggest that it could also be transmitted by direct contacts. If humans may also be infected by mosquito bites, most of infections occur through direct contact with infected tissues from viraemic animals (e.g. aborted foetus, blood) [4]. This direct transmission mode could also exist in cattle [5]. The infection causes a severe disease in domestic ruminants (e.g. sheep, goat, cattle), including high mortality rates in young animals and abortion in pregnant females [4]. In human, clinical signs usually consist in an influenza-like illness, but severe complications such as encephalitis, retinitis or fatal haemorrhagic fever may occur [6]. Due to direct transmission characteristics, human infection is linked to occupational qualifications (veterinarian, butcher, breeders) [7]. Despite a wide number of mosquito species involved in the transmission of the RVFV, mosquitoes of the *Aedes* genus are considered to be responsible for the initiation of the RVFV outbreaks in eastern Africa [8], because of the vertical transmission of RVFV demonstrated in *Ae. mcintoshi* in Kenya. Vertical transmission has never been demonstrated in *Culex* mosquitoes, which are responsible for virus amplification during outbreaks [6]. Wild terrestrial mammals are suspected to play a role in the maintenance of the RVFV during inter-epizootic periods, but no reservoir species has been identified to date [9].

First described in 1930 [10] RVF infection has been recorded in most of the African countries from the Cape of Good Hope to the Nile delta [11]. RVF had been reported for the first time outside the African continent in 2000 when it spread to the Arabian peninsula [12]. During the last decade, outbreak frequency has increased in Africa: in 2006-2007 in Eastern Africa (Kenya, Somalia and Tanzania) [13, 14], in 2007 in Sudan [15, 16] and Mayotte [17]. In Madagascar, RVFV was first isolated in 1979, from mosquitoes trapped in the Perinet forest (Moramanga District) without any reported human nor animal clinical case [18, 19]. The first outbreak occurred during the rainy

season of 1990-1991 [20] in both human and animal population. The last outbreak occurred in 2008-2009, during two consecutive rainy seasons, in the whole country [21]. Numerous cases in human (418 reported cases of which 59 were laboratory-confirmed) and in ruminants were reported. During this outbreak, Madagascar highlands were heavily affected [22]. A three-year cattle follow-up (2009-2011) conducted in a pilot area of Madagascar highlands suggested a recurrent transmission of the virus in this temperate area [5, 22, 23]. An entomological study performed in the same area showed that *Aedes* mosquitoes were rare, and that the vertical transmission of RVFV in this mosquito genus could not explain the recurrent virus circulation. Furthermore, because of the unfavourable meteorological conditions linked to elevation, mosquitoes were absent or rare during the cold and dry season and had a relatively low population density during the warm and wet season [24]. Besides, a serological survey in 963 small terrestrial mammals of the area showed that RVFV did not circulate in these animals [25].

The objectives of this study were to propose a model of RVFV transmission, and to use this model to infer on mechanisms involved in the recurrent transmission of RVFV in this temperate and mountainous area. To achieve these goals a spatialized deterministic model was designed and parameterized using data collected during field studies conducted between 2009 and 2011 [5, 22-24]. It was then used to analyse three potential scenarios that could explain the recurrent circulation of RVFV in the study area: (i) RVFV overwintering thanks to a direct transmission between cattle, vectors being absent during winter, (ii) a low level vector-based circulation during winter thanks to a residual vector population, without direct transmission between cattle, (iii) a combination of both above mentioned mechanisms.

Materials and methods

Study area

The study area was a commune of 200 km² (GPS coordinates: 47,967; -18,337) constituted by a variety of crop and rice fields and surrounded by the rainforest corridor of Anorana (Fig. 1). This

area is located about 1200m above the sea level [22, 23] and is the largest rice growing area of Madagascar. The human population was estimated at 6500 persons in 2011. The same year, the small ruminant (sheep and goat) and the cattle population were estimated to be 60 and 2140 heads respectively. This area is characterized by two distinct climatic seasons: the rainy season starts in November and ends in April, and the dry season runs from May to October, the lowest winter temperatures being concentrated in July and August.

Rice production induces an agricultural and commercial seasonality in the study area. The main period for transplanting rice starts in late October and continues until the end of January, overlapping with the rainy season. Harvest is performed from the end of February until April. Some breeders, whose fields are close enough to a permanent water point, can successfully transplant rice from July to August, and make a second harvest from December to January. Transplanting and harvest periods are periods of intense work that induce seasonal labor needs, especially for cattle. To get cattle adapted to rice work, breeders have to replace their animals when they become too old. This renewal may be performed thanks to the usual cattle trade, and occurs when breeders have money available, *i.e.* after having sold their rice, during the dry season. Besides usual trade, cattle renewal may also be performed thanks to a specific, traditional, exchange practice consisting in an animal barter which induces symmetrical movements of cattle: a breeder who barter an animal always receives another animal in return. However, to conclude the barter, the applicant has to exhibit his cattle to other breeders after the working day, near rice fields. This leads to an increased exposure of applicant's herd to mosquito bites and to animals of other breeders.

Data

Due to the very small number of goat and sheep in the area we focused this study on the cattle population.

A first survey was conducted in 2009 in 48 villages of the study area. A census of the cattle population was performed in each village: number of cattle and number of cows belonging to each

breeder. Movements of cattle in the study area were also documented: renewal practices of each breeder (usual trade, barter) and number of animals sold, bought or bartered in the preceding year, as well as the origin of the introduced animals. This allowed generating the matrix of animal movements between villages, containing, for each pair of villages (A, B), the number of animals moved in one year from village A to village B. The study also identified the villages where animals bought on markets (located outside the study area) had been introduced and the number of animals introduced in one year from these markets. During the survey, blood samples were taken from 984 animals of 43 villages. A seroprevalence rate of 28% (95% CI: 25-31%) was observed, that varied between 0% and 71.4% according to the village [22].

In 2010, a second serosurvey conducted in 484 animals of 39 villages [23] showed a seroconversion rate of 7% (95% CI: 5-10%). This seroconversion rate ranged from 0% to 20% according to the village.

In 2011, a monthly longitudinal follow-up in 4 villages of the area was performed. Cattle population of each village was monitored: birth, death, disease and aborting events were registered monthly. Among seronegative cattle ears-tagged in May 2010 [23] and that could be tested in January 2011, the observed seroconversion rate was 14% (n=59). During the follow-up, approximately 100 blood samples were taken each month, and seroconversions were observed in 4 animals, viral RNA being detected in 2 of them [5].

An entomological study was conducted in 2009-2010 in the same area to investigate species diversity and abundance of potential RVFV vectors in different biotopes [24]. Captures were carried out on a monthly basis: more than 56000 adult mosquitoes of 35 different species were collected. No *Aedes* mosquito could be captured. The most abundant captured mosquitoes were *Culex pipiens*, *Culex antennatus*, *Culex univittatus*, *Anopheles squamosus* and *Anopheles coustani*. Rice field are the larval habitat of the above mentioned mosquito species and their population dynamics in the area are similar [24]. We thus considered a single biotype for vectors. We also considered rice fields as an homogeneous biotope that represented the potential sources of exposure to mosquito bites.

Aerial pictures (300*300 ppp) were obtained from the National land plan (PNF) of Madagascar (June 2011). Rice culture areas of the study area were digitized using ArcGIS 10 software. The villages of the area were also geolocated.

Model

The modeled epidemiological system was a metapopulation composed of cattle populations living in villages, exposed to mosquito populations living in neighboring rice-fields. Both population types were spatially explicit. In the absence of serological evidence of RVFV in wild small mammals of the area [25], no wild reservoir was considered.

The model was a discrete time deterministic model, with a daily time step.

Cattle populations

Two RVFV transmission modes were considered in the model: vector-based transmission and direct transmission. Direct transmission was assumed to occur when viraemic cows calve. Exposure of cattle to mosquito bites was assumed to vary according to the breeder renewal practices, i.e barter or classical trade. For cattle belonging to breeders who did not perform barter, 100% of the exposure to mosquito bites was attributed to mosquito populations of rice fields surrounding the village. Conversely, for cattle belonging to breeders who barter animals, only part of the exposure to mosquito bites was attributed to local vector populations. The remainder part was attributed to mosquito populations surrounding the distant villages where the breeder used to go when he tried to barter some of his animals. The mortality induced by RVFV was neglected.

Four health states were distinguished for cattle: susceptible (S), incubating (E), viraemic (I) and immune (R). Eight state variables were associated with each village, of the form $H_x^g(t)$, where $H \in \{S, E, I, R\}$ is a health state, x ($1 \leq x \leq X$) is a village number (X being the total number of villages), and $g \in \{T, B\}$ denotes a group of breeders: those that use usual trade only (T), and those who use cattle barter in addition to usual trade (B). For example, $S_x^T(t)$ denoted, at day t , the

number of cattle in the S state, that belong to a breeder of village x who does not practice animal barter but only usual trade.

The dynamic of the population of cattle living in village x and belonging to a breeder of group g was defined by the following equations (1)-(4):

$$(1) S_x^g(t+1) = S_x^g(t)[1 - \mu] + \nu N_x^g(t) - \lambda_x^g(t)[1 - \mu]S_x^g(t)$$

$$(2) E_x^g(t+1) = E_x^g(t)[1 - \mu][1 - \psi^{-1}] + \lambda_x^g(t)[1 - \mu]S_x^g(t)$$

$$(3) I_x^g(t+1) = I_x^g(t)[1 - \mu][1 - \rho^{-1}] + \psi^{-1}[1 - \mu]E_x^g(t)$$

$$(4) R_x^g(t+1) = R_x^g(t)[1 - \mu] + \rho^{-1}[1 - \mu]I_x^g(t)$$

where:

- N_x^g is the total number of cattle belonging to a breeder of group g in village x ($N_x^g = S_x^g + E_x^g + I_x^g + R_x^g$),
- μ is the daily mortality rate,
- ν is the daily per-capita birth rate.
- $\lambda_x^g(t)$ is the daily probability of infection for cattle belonging to breeders of group g in village x ,
- ψ is the duration of the incubation period,
- ρ is the duration of viraemia.

The daily probability of infection for cattle belonging to breeders that do not practice cattle barter but only usual trade was:

$$(5) \lambda_x^T(t) = 1 - \exp(-\lambda_x^1(t) - \lambda_x^2(t))$$

where:

- $\lambda_x^1(t)$ is the force of infection due to direct transmission, and
- $\lambda_x^2(t)$ is the force of infection due to vector-based transmission, in village v at day t .

The force of infection due to direct transmission, in village v at day t , was proportional to the proportion of viraemic cows that calve during day t :

$$(6) \lambda_x^1(t) = \beta \nu \frac{I_x^B(t) + I_x^T(t)}{N_x^B(t) + N_x^T(t)}$$

where β is the direct transmission coefficient.

The size of the vector population of a given rice field y was assumed proportional to its area A_y . The daily variations of this population size were forced by the relative abundance of vectors at day t (denoted $\alpha(t)$, with $0 \leq \alpha(t) \leq 1$). The number of mosquito per host in rice field y at day t was then: $H_v \alpha(t) A_y$, where H_v is the vector/host ratio. This allowed defining the force of infection due to vector-based transmission, in village x at day t :

$$(7) \lambda_x^2(t) = \sum_{y \in R(x)} \gamma^{-1} [H_v \alpha(t) A_y] I_y(t)$$

where:

- $R(x)$ is the set of rice fields located in the neighborhood of village x ,
- γ is the duration of the gonotrophic cycle period (γ^{-1} being then the proportion of mosquitoes that take a blood meal at day t),
- H_v is the vector/host ratio, considering the mosquito production by one surface unit of a rice field (*i.e.* 1m^2)
- A_y is the area of rice field y ,
- $\alpha(t)$ is the relative abundance of mosquitoes at day t ,
- $I_y(t)$ is the proportion of infectious vectors in rice field y at day t .

The daily probability of infection for cattle belonging to breeders that do practice cattle barter (in addition to usual trade) took into account the fact that part of their exposure to mosquito bites occurred near the villages where they had been brought by the breeder for barter:

$$(8) \lambda_x^B(t) = 1 - \exp(\lambda_x^1(t) + (1 - p_B)\lambda_x^2(t) + p_B\lambda_x^3(t))$$

where:

- p_B is the proportion of cattle exposure to mosquito bites that occur near the villages with which the breeder used to barter animals, and
- $\lambda_x^3(t)$ is the average force of infection due to vector-based transmission, at day t , in the villages where animals are bartered by breeders of village x :

$$\lambda_x^3(t) = \frac{1}{\|B(x)\|} \sum_{i \in B(x)} \lambda_i^2(t)$$

where $B(x)$ is the set of villages where breeders of village x usually go to barter animals, and $\|B(x)\|$ denotes the size of this set.

Animal movements (either bartered or sold) were assumed instantaneous and were computed as follows, for each health state H and for each breeder group g :

$$(9) H_x^g(t) = H_x^g(t) + \left[\sum_{1 \leq i \leq X} \Omega_g(i, x) \frac{H_i^g(t)}{N_i^T(t) + N_i^B(t)} - \Omega_g(x, i) \frac{H_x^g(t)}{N_x^T(t) + N_x^B(t)} \right]$$

where:

- X is the number of villages,
- $\Omega_g(i, j)$ denotes the average number of animals moved daily from village i to village j , for breeders of group g ,
- $N_x^T(t)$ and $N_x^B(t)$ are the total numbers of animals living in village x at day t , that belong to breeders of group T (usual trade without animal barter) and B (usual trade and animal barter), respectively.

Mosquito populations

Rice fields are the main breeding areas for the mosquito species observed in the study area. A mosquito population was thus associated to each rice field. We assumed that each mosquito population took blood meals at dusk and during the night from cattle belonging to villages located within a mosquito flight distance, or from cattle belonging to other villages but brought there by the breeder for barter. In absence of *Aedes sp.*, vertical transmission was not considered.

Instead of representing explicitly the mosquito population dynamic (oviposition, larval development, emergence), we chose to force this dynamic by two time-varying parameters: the daily abundance of mosquitoes (denoted $\alpha(t)$, with $0 \leq \alpha(t) \leq 1$, see above), and the parous rate (denoted $\eta(t)$, with $0 \leq \eta(t) \leq 1$, the proportion of female mosquitoes that have laid eggs at least once). The value of both parameters varied daily.

Four health states were distinguished: nulliparous (N), parous and non-infected (S), parous and infected, but non-infectious (E , during the extrinsic incubation period), and parous, infected and infectious (I , after the end of the extrinsic incubation period). Four state variables were associated with each rice field y : $N_y(t)$, $S_y(t)$, $E_y(t)$, and $I_y(t)$ that respectively denoted the proportion of mosquitoes, at day t , in the health state N , S , E and I . The dynamic of the mosquito population of rice field y was defined by the difference equations (10)-(13):

$$(10) \quad N_y(t+1) = 1 - \eta(t+1)$$

$$(11) \quad S_y(t+1) = \frac{\eta(t+1)}{1-N_y(t)[1-\gamma^{-1}]} [S_y(t)[1 - \gamma^{-1} \lambda_y(t)] + \gamma^{-1} [1 - \lambda_y(t)] N_y(t)]$$

$$(12) \quad E_y(t+1) = \frac{\eta(t+1)}{1-N_y(t)[1-\gamma^{-1}]} [E_y(t)[1 - \phi^{-1}] + \gamma^{-1} \lambda_y(t) [N_y(t) + S_y(t)]]$$

$$(13) \quad I_y(t+1) = \frac{\eta(t+1)}{1-N_y(t)[1-\gamma^{-1}]} [I_y(t) + \phi^{-1} E_y(t)]$$

where:

- $\eta(t)$ is the parous rate a day t (i.e. the proportion of mosquitoes that have taken at least one blood meal since emergence),
- γ is the duration of the gonotrophic period (γ^{-1} being then the proportion of mosquitoes that take a blood meal),
- $\lambda_y(t)$ is the force of infection for mosquitoes of rice field y that take a blood meal at day t , and
- ϕ is the duration of the extrinsic incubation period.

The transitions from state E to state I (that represents the end of the extrinsic incubation period) was thus assumed to occur at a constant rate (ϕ^{-1}), whereas the transition rate from N and S to E (that represents the infection of vectors) was the product of the proportion of mosquitoes that take a blood meal (γ^{-1}) by the force of infection to which these mosquitoes were exposed ($\lambda_y(t)$). The latter was the proportion of viraemic cattle among those that may be bitten by the mosquitoes of the rice field r , either because they live in the neighboring villages, or because they have been brought there by a breeder that wants to barter some of his animals:

$$(14) \quad \lambda_y(t) = \sum_{i \in V(y)} \frac{I_i^T(t) + I_i^B(t)[1-p_B] + \frac{1}{\|B^{-1}(i)\|} \sum_{j \in B^{-1}(i)} p_B I_j^B(t)}{N_i^T(t) + N_i^B(t)[1-p_B] + \frac{1}{\|B^{-1}(i)\|} \sum_{j \in B^{-1}(i)} p_B N_j^B(t)}$$

where:

- $V(y)$ is the set of villages located in the neighborhood of rice field y ,
- $B^{-1}(x)$ is the set of villages from where originate the breeders that propose barter to breeders of village x (*i.e.* the reciprocal of $B(x)$).

Parameterization

Structure of metapopulation and initial conditions

The mosquito species observed in the study area have a flight distance of about 1km (Fontenille, pers. comm.). The vector populations responsible for vector-based transmission in a given village were thus assumed to be those of rice fields located within a radius of 1km around that village. Because rice fields could be in a 1km radius of several villages, the corresponding vector populations could support RVFV circulation between villages. A buffer zone of 1km radius was thus created around villages, and the spatial intersection between these buffers was computed. The resulting buffer fragments were then used to compute their intersection with rice culture areas. This resulted in 562 rice fields (or fragments of rice fields) located <1km of one or several villages. A unique ID was assigned to each (Fig. 1). For each village x , the set of rice fields (denoted $R(x)$) located in a 1 km radius was computed. Similarly, for each rice field y , the set of villages (denoted $V(y)$) located in a 1 km radius was computed.

We assumed that the study area was initially free of RVFV. The date of virus introduction was denoted T_0 . It was assumed that a unique incubating cattle (in the E state) was introduced, this initial amount of infectivity being shared between the villages in which some breeders used to buy animals on distant markets, according to the data collected in 2009. The duration of RVF incubation is short and field data showed that the yearly number of cattle introduced into the study area from distant markets was low. Therefore, the introduction of RVFV was assumed to be a unique event, occurring only once.

Cattle population dynamic

Observational data collected in 2009 were used to set the number of cattle and cows per village and per group of breeders (N_x^T and N_x^B), the average number of cattle moved from one village to another, either by usual trade ($\Omega_T(i, j)$) or by barter ($\Omega_B(i, j)$). The monthly follow-up performed in 2011 allowed estimating daily per-capita calving (ν) and death (μ) rates. The duration of incubation (ψ) and viraemic (ρ) periods were set according to literature.

The mosquito species observed in the area are active at dusk and during the night. Field observations performed during the 2011 follow-up showed that breeders wanting to barter some of their animals did it after the working day, at dusk. Afterwards, they came back to their village. Therefore, the exposure of their cattle to mosquito bites mainly occurred in their village, and the proportion occurring near the villages with which the breeder used to barter animals (p_B) was set to 10%.

Vector population dynamic

The daily variations of the relative abundance of vectors ($\alpha(t)$) were set to reproduce a typical yearly dynamic, linked to seasonality. During the cold and dry season (May 1 to September 30), abundance was assumed to have a low (possibly null) level, denoted α_{min} . Then it was assumed to increase linearly until December 31, reaching a plateau of maximal relative abundance ($\alpha(t) = 1$) in January, February and March. The relative abundance then decreased linearly in April to reach again the lowest level α_{min} at May, 1.

The daily variations of the parous rate ($\eta(t)$) were assumed to show a linear increase during the wet and hot season (October 1 to April 30). The initial value of the parous rate (0.56 for October, 1) and the slope of the linear increase (0.002) were computed from field data collected during the 2009-2010 entomological survey. The parous rate was assumed to show a plateau once having reached a maximal value, denoted η_{max} . This maximal value was set to 0.90, the maximal value observed

during the entomological survey. The duration of the gonotrophic cycle (γ) and that of the extrinsic incubation period (ϕ) were set according to literature to 3 days and 7 days, respectively.

Calibration

Three parameters were estimated using the seroprevalence (n=81 village-level seroprevalence data: the date, the number of positive and of tested animals) and seroconversion data (n=109 village-level seroconversion data: two dates, the number of animals initially seronegative and, among them the number of observed seroconversions) collected in the study area between 2009 and 2011: the vector-host ratio (H_v), the relative abundance of vectors during the cold and dry season (α_{min}), and the direct transmission parameter (β). For a given value of the triple (H_v, α_{min}, β), the model was used to compute predicted seroprevalence and seroconversion rates homologous to the observed seroprevalence and seroconversion data (*i.e.* for the same villages and the same dates and periods). The likelihood of observed data was the joint binomial probability to observe the seroprevalence and seroconversion data, conditionally to these predicted seroprevalence and seroconversion rates. The log-likelihood was then minimized to obtain estimates of H_v , α_{min} , and β . The variance-covariance matrix was obtained by inverting the Hessian matrix. It was used to plot the 3-dimensional confidence region of the estimates.

Model exploitation

Four models were compared, to investigate mechanisms that could explain the observed recurrent circulation of RVFV in the study area between 2008 and 2011:

- M0: the null model: no active residual vector population in winter ($\alpha_{min} = 0$) and no direct transmission ($\beta = 0$); a single parameter was thus estimated: H_v ,
- M1: overwintering thanks to direct transmission ($\beta > 0$) but without active residual vector population in winter ($\alpha_{min} = 0$); two parameters were estimated: H_v and β ,
- M2: overwintering thanks to an active residual vector population in winter ($\alpha_{min} > 0$) but

without direct transmission ($\beta = 0$); two parameters were estimated: H_v and α_{min} ,

- M3: both mechanisms ($\alpha_{min} > 0$ and $\beta > 0$); three parameters were estimated: H_v , α_{min} and β .

In the study area, the first clinical cases in cattle and human were reported and confirmed by the Pasteur Institute of Madagascar in February 2008 (J.M. Herault, pers. comm.). Field data showed that cattle purchase on distant markets mainly occurred after the rice harvest (when breeders have money available), during the dry and cold season (May to September). Ten dates were thus considered for virus introduction (T_0): the first day of each month between May 2007 and February 2008. Parameter estimation was thus performed for 40 models (M0, M1, M2 and M3 for 10 introduction dates), which were compared using the Bayesian Information Criterion: $BIC = -2 LL + k \log(N)$ where LL is the minimal log-likelihood, N is the number of observations (81 seroprevalence data and 109 seroconversion data), and k is the number of parameters of the model (1 for M0, 2 for M1 and M2 and 3 for M3).

The core of the model was programmed using the Java language. It was embedded in the R environment [26] with which statistical analyses were performed. The source code is available upon request.

Sensitivity analysis

A systematic sensitivity analysis was conducted to study the independent and joint effects (1st order interactions), on the estimated values of H_v , β and α_{min} , of parameter variations: cattle birth (ν) and mortality rates (μ), duration of incubation (ψ) and of viraemia (ρ) periods, proportion of exposure to mosquito bites attributed to distant rice fields for cattle that belong to breeders who use to barter animals (p_B), duration of the extrinsic incubation period (ϕ) and of the gonotrophic cycle (γ), maximal value of the parous rate (η_{max}), duration of the wet season (Δ), and date of RVFV introduction (T_0) (Table 1). For each of these parameters, 2 alternative values were tested ($\pm 1\%$ of the default value). The dataset thus obtained was analyzed using a generalized linear model for

each of the 3 estimated parameters. The independent variables were the variations of the estimates (taking as a reference the results obtained defaults parameters set) and the dependent variables the variations of the fixed parameters. The 3 generalized linear models were then used to compute the impact of a 5% increase on the estimate.

Results

Parameter estimation

Of the 40 models compared, the model with the lowest BIC value was M3 (direct transmission when viraemic cows calve combined with a persistence of mosquito-based transmission in winter), with a first RVFV introduction in August 2007 (i.e. during the dry and cold season and the period of rice transplant), approximately 6 months before first laboratory-confirmed clinical cases were reported (February 2008) (Table 2). For a given RVFV introduction date, the BIC value obtained for model M3 was always significantly lower than the values obtained for the 3 other models. Conversely, for the model M3, the BIC value obtained for a RVFV introduction in July and June were close to that of August (Table 2).

The estimated parameter values (Table 3) accounted for a significant direct transmission when viraemic cows calve (with approximately 3 animals exposed to RVFV at each viraemic cow calving), and a persistence of the mosquito population during the dry and cold season at a significant level (17% of the maximal abundance in the January-March period), that maintained the vector-borne transmission. The shape of the confidence region (Fig. 2) indicate a low covariance between the direct transmission parameter (β) and the vector/host ratio (H_v), as well as between β and the relative abundance of mosquito during the dry and cold season (α_{min}). Conversely, α_{min} and the vector/host ratio appeared linked, with lower values of H_v when the value of α_{min} increases. The evolution of the global seroprevalence rate for the cattle population of the study area is shown in Figure 3. The global seroprevalence rate observed in the 2009 serosurvey (which was conducted in 43 of the 48 villages of the study area) and its confidence interval were consistent with the

predicted seroprevalence rate (Fig. 3). The calibrated model also showed a good fit of predicted seroprevalence at the village level (Fig. 4). Comparison of the predicted and observed village-level seroprevalence and seroconversion rates showed that 80% of the predicted seroprevalence rates and 87% of the seroconversion rates were included in the confidence interval of the observed value.

According to the predicted dynamic, RVFV kept circulating after the 2008 epidemic peak but at a low level, vector-borne transmission being the main RVFV transmission path (Fig. 5). The number of cattle infected by vector-borne transmission was predicted to be globally higher during the wet and warm season than during the dry and cold season (Table 4). However, due to the high parous rate of the residual mosquito population, the number of cattle infected during the dry and cold season remained relatively high. The number of cattle infected by direct transmission (when viraemic cows calve) was globally similar for both seasons (Table 4). Fifteen percent of the infected cattle were predicted to have been infected by direct transmission, against 85% by vector-borne transmission, for the whole period (Table 4). However, direct transmission was predicted to play a significant role immediately after the epidemic peak with >40% of infections occurring by direct transmission during the next wet and warm season.

The results of the sensitivity analysis are shown in Figure 6. The estimated value of the parameter governing direct transmission when viraemic cows calve (β) was mainly affected by the duration of viraemia (ρ) and by the per-capita cattle birth rate (ν). An increase of both parameters (either alone or in combination with other parameters) induced a decrease of the estimated value of β . The estimated relative abundance of mosquitoes during the dry and cold season (α_{min}) was influenced by the maximal value of the parous rate (η_{max}). An increase of η_{max} (either alone, or combined with an increase of an other parameter) resulted in an increase of α_{min} . Finally, the vector-host ratio was less sensitive to parameter variations, the most influent parameters being the duration of viraemia (ρ), the maximal value of the parous rate (η_{max}), and the duration of the wet and warm season (Δ).

Discussion

In the temperate and mountainous ecosystem of the Madagascar highlands, the high altitude and low temperature, especially during the dry and cold season, make climatic conditions unfavourable to a yearlong mosquito proliferation, and thus to a permanent RVFV circulation. Nevertheless, successive serological surveys conducted in a pilot area after the epidemic peak showed a recurrent circulation of RVFV. A model was elaborated to mimic RVFV transmission between cattle and mosquito populations of the villages and rice fields of the study area. Data collected during field investigations were used to parameterize this model. The model was then used to investigate possible mechanisms explaining the recurrent circulation of RVFV in the study area. Two mechanisms were considered: RVFV circulation during the dry and cold season thanks to an active residual mosquito population, and direct transmission of RVFV between cattle when viraemic cows calve. Four models were compared that combined these mechanisms. The best model (according to the Bayes information criterion) included both a significant active residual mosquito population during the dry and cold season (17% of the maximal mosquito abundance, during the wet and warm season), as well as a significant direct transmission of RVFV between cattle when viraemic cows calve (with 3 animals being exposed to RVFV infection for each calving of a viraemic cow). Model fit was judged satisfactory as, for >80% of seroprevalence and seroconversion data, the fitted rate was within the confidence interval of the observed rate. According to the predicted dynamic, vector-based transmission remained the major RVFV transmission mode in the area (responsible for 85% of infections in cattle), even if the direct transmission played a significant role (15% of infections in cattle), especially during the second year.

Previous modelling studies of the RVFV circulation focus on theoretical issues such as the conditions of endemicity [27]. Others are devoted to countries where the disease has never been reported (U.S., Netherlands) and aim to predict the potential impact of the RVFV introduction [28, 29]. Xue et al, 2012 [30] is devoted to a country where the virus is circulating (South Africa) and the model was calibrated with observational data to reproduce the observed epidemiozootic dynamics.

However, this model does not take into account the direct transmission between cattle.

Even if it has never been demonstrated, direct transmission between cattle seem plausible. Indeed, RVFV infection in human is often attributed to contacts with abortion products or with cattle body fluids. Due to the behaviour of cattle and to the close contacts between cows in night pens of the study area villages, direct transmission at calving of viraemic cows appears probable. Considering the important consequences this transmission route would imply on RVF circulation and spread, further field and experimental studies are needed to confirm or invalidate it. Other transmission modes between cattle could also play a role in RVFV circulation. Vertical transmission of RVFV was experimentally demonstrated in ewes, in the absence of clinical signs or detectable maternal viremia [31]. To explain the recurrent circulation of RVFV, the existence of a wild reservoir has been suspected. However, field studies conducted in the area did not allow identifying any serologically or virologically positive wild small terrestrials mammal [25]. Besides the existence of an active residual mosquito population during the dry and cold season, other mechanisms based on vector biology could explain the recurrent circulation of RVFV in the study area. Vertical transmission has been demonstrated in mosquito of *Aedes* genus; however entomological field studies conducted in the area did not allow trapping mosquitoes of this genus. Observed mosquitoes rather belonged to *Culex* and *Anopheles* species, in which RVFV vertical transmission has never been demonstrated. Overwintering of RVFV in adult *Culex* females (as it is the case for West Nile virus (WNV) [32]) has never been demonstrated for RVFV, but certainly deserves to be studied in the vector species of this altitude area. Non-mosquito vectors could also play a role in the RVFV cycle of Madagascar highlands, such as ticks [33] or *Stomoxys* flies [34]. According to Baldacchino and colleagues [34], *Stomoxys calcitrans* should be considered a possible mechanical vector of RVFV because of its close association with domestic animals that serve as amplifying hosts. For the same reason, ticks could play a role in RVFV transmission and persistence [35]. Transstadial and horizontal transmission was experimentally demonstrated in *Hyalomma truncatum* [33], and the geographical distribution of this species has been associated

with the incidence of RVF in Africa [35]. However, despite the frequent detection and introduction from the African continent during the last 50 years, *H. truncatum* did not colonize any region of Madagascar. In the study area, the presence of *Amblyomma variegatum* and *Rhipicephalus microplus* has been reported but the competence of these ticks for RVFV transmission is unknown [36].

According to the BIC the best model was the one simulating a virus introduction in August 2007 *i.e* the dry and cold season. This period corresponds to a rice transplant period in the study area, when rice fields are flooded for the first time since the previous rainy season. These conditions are consistent with the existence of an active residual mosquito population, even if the low temperatures are still unfavourable to mosquito proliferation. At that period of the year, breeders of the area need suitable cattle for labour in the rice fields. The money obtained from the sale of the previous harvest rice is available and breeders visit distant markets and buy renewal animals there. Field observations indicated that the closest cattle market is supplied by cattle of a breeding area which was heavily affected by RVFV in 2008 and 2009 and located in climatic condition favourable to competent RVFV mosquito vector [23]. According to the dealers of this market, the travel duration from the breeding area to the cattle market is about a week [23]. Considering that the RVFV viraemia and incubation period last about 4 days each, virus introduction from distant markets is possible. Nevertheless, field observations also showed that only a small number of cattle had been introduced from this breeding area in 2009. Virus introduction by trade from markets thus represents a real risk, but with a low occurrence probability. In Tanzania, cases of RVFV were reported from January to April 2007 [14]. Trade between Tanzania and Madagascar (mainly in Mahajunga harbour, in the north-west of the island) through the Comoros and Mayotte islands could have allowed viraemic cattle to be introduced. Afterwards, the favourable climatic conditions that prevail in the north of Madagascar (around Mahajunga harbour) could have allowed the RVFV to start spreading in the country.

The best model accounts for a recurrent circulation of RVFV in the study area. However, this recurrent circulation is predicted to occur at a very low rate. This suggests a high probability of extinction of the transmission process, leading to a disappearance of RVFV of the study area. We used a deterministic implementation, that allowed using maximum likelihood for estimating parameters, likelihood being also used to compare models and identify the best one. Deterministic approaches are however less relevant for analyzing extinction probabilities [37]. Even if parameter estimation and model comparison is more complex (despite the recent advances obtained using Approximate Bayesian Computing methods [38]), a stochastic implementation of the model should allow analyzing the extinction probability of RVFV circulation in the study area [39, 40].

In conclusion, our study suggests that, in Madagascar highlands, the recurrent circulation of RVFV is attributable both to vector-based transmission (for the most part), and to direct transmission at calving of viraemic cows. Socio-economic practices of this area appear determinant in virus introduction, spread and persistence. The seasonal coincidence of cattle introduction from markets and of the flooding of rice fields for rice transplant could allow RVFV to be introduced and start circulating locally some weeks before the beginning of the warm and wet season. Mosquito proliferation would then induce the epidemic peak. In the subsequent years, direct transmission at calving of viraemic cows, combined with vector-based transmission would support a recurrent circulation of RVFV. Finally, the traditional barter practice favours the contact between vectors and cattle when mosquito aggressivity is maximal (at twilight, around flooded rice field), hence the diffusion of the RVFV. The low level abundance of mosquito in the area may thus be compensated by socio-economic practices in relation with agricultural works using cattle for labour, allowing RVFV to be introduced, to spread and to persist for several years.

The selected model confirms that eco-climatic conditions prevailing in that area are not favourable to an endemic and high-level RVF transmission. However the commercial links existing between this area and regions where conditions are favourable (such as the south western part of the island) make it at risk for new introductions. Given the high value of cattle and the potential transmission

to human, a passive surveillance system would be relevant to allow implementing early information and prevention measures and decreasing the health and economic impact of the disease in case of a new outbreak.

As Jeanmaire et al. [41] emphasized, and despite a rather temperate climate the virus intensively circulated in most of highland districts in 2008, suggesting its ability to emerge in other temperate parts of the world given an introduction. The proposed model could be used (i) to analyze the outbreaks risk in similar areas given local conditions (trade, vectors species, land use) (ii) and to evaluate the efficiency of control measures such as vaccination campaigns.

Table 1. Parameters of the deterministic metapopulation model

PARAMETERS	NOTATION	VALUE	UNIT (RANGE)	REFERENCE
Cattle population				
Birth rate (annual)	ν	0.33	rate (0-1)	field data
Mortality rate (annual)	μ	0.06	rate (0-1)	field data
Incubation period	ψ	4	days	[4]
Viremia	ρ	4	days	[11]
Proportion of exposure to mosquito bites attributed to distant rice fields for cattle that belong to breeders who use to barter animals (p_B)	p_B	10%	percentage	field observations
Vector population				
Duration of gonotrophic cycle	γ	3	days	[24] field data
Duration of extrinsic incubation period	ϕ	7	days	(Fontenille pers. com)
Parous rate	$\eta(t)$	0.56+0.02j (with j=0 for Oct. 1)	rate (0-0.9)	[24] linear regression from field data
Maximal limit of the parous rate	η_{max}	0.9	rate	[24] field data
Duration of the warm and wet season	Δ	October 1 to May 31	day	[24] field observations
Relative abundance of mosquitoes during the warm and wet season	$\alpha(t)$	Trapezoidal form with maximum ($\alpha(t) = 1$) from January 1 to March 31	Proportion	[24] field data

Table 2. Comparison of the values of the Bayes information criterion (BIC), for the models M0 (no direct transmission, no residual mosquito population in winter), M1 (direct transmission when viraemic cows calve, no residual mosquito population in winter), M2 (no direct transmission, residual mosquito population in winter) and M3 (direct transmission when viraemic cows calve and residual mosquito population in winter) and for ten possible dates for the introduction of the RVFV in the study area.

RVFV introduction date	M0	M1	M2	M3
2007-05-01	1014	903	843	758
2007-06-01	909	847	842	756
2007-07-01	894	828	839	753
2007-08-01	926	890	834	751
2007-09-01	1065	899	825	770
2007-10-01	1090	836	837	799
2007-11-01	1123	834	940	763
2007-12-01	1105	821	977	766
2008-01-01	1024	805	890	767
2008-02-01	948	912	826	906

Table 3. Estimated values of the parameters for the model M3 and an introduction of RVFV on 2007-08-01.

PARAMETERS	SYMBOL	ESTIMATED VALUE	95% CONFIDENCE INTERVAL
Direct transmission when viraemic cows calve	β	3.1	[2.9; 3.3]
Relative abundance of vectors during the dry and cold season	α_{min}	0.17	[0.14; 0.20]
Vector/host ratio (vector production of 1m ² of rice field)	H_v	0.014	[0.013; 0.015]

Table 4. Predicted number of animals infected by direct transmission, when viraemic cows calve, and by vector-borne transmission, according to the season (dry and cold season, May-September, wet and warm season: October-April).

Season	Year	Vector-borne transmission	Direct transmission	(%)
dry and cold	2007	2	0.3	14%
wet and warm	2007-2008	387	41	10%
dry and cold	2008	240	53	18%
wet and warm	2008-2009	25	20	44%
dry and cold	2009	18	8	31%
wet and warm	2009-2010	22	6	20%
dry and cold	2010	45	7	14%
wet and warm	2010-2011	66	8	11%
dry and cold	2011	104	12	11%
wet and warm	2011-2012	40	10	20%
dry and cold	2012	59	12	17%
wet and warm	2012-2013	48	11	19%
dry and cold	Whole period	468	93	17%
wet and warm	Whole period	590	97	14%
Total	Whole period	1057	190	15%

Figure 1. Location of the villages and rice fields in the study area. The color gradient of the rice field indicates the number of villages at less than 1km. Circular areas around villages have a 1 km radius.

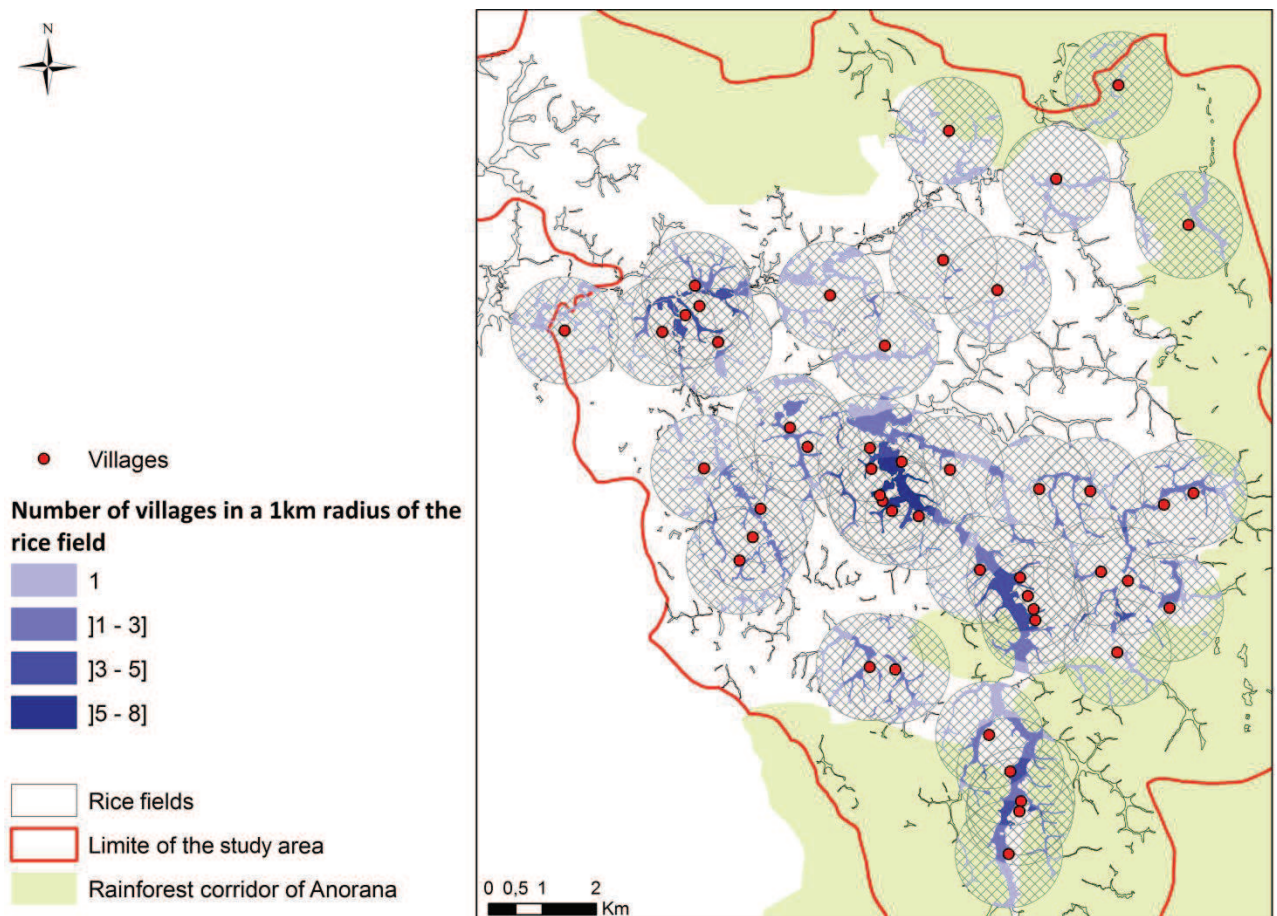


Figure 2. Confidence regions of the estimated parameter values (β : direct transmission when viraemic cows calve, α_{min} : relative abundance of vectors during the dry and cold season, H_v : vector/host ratio).

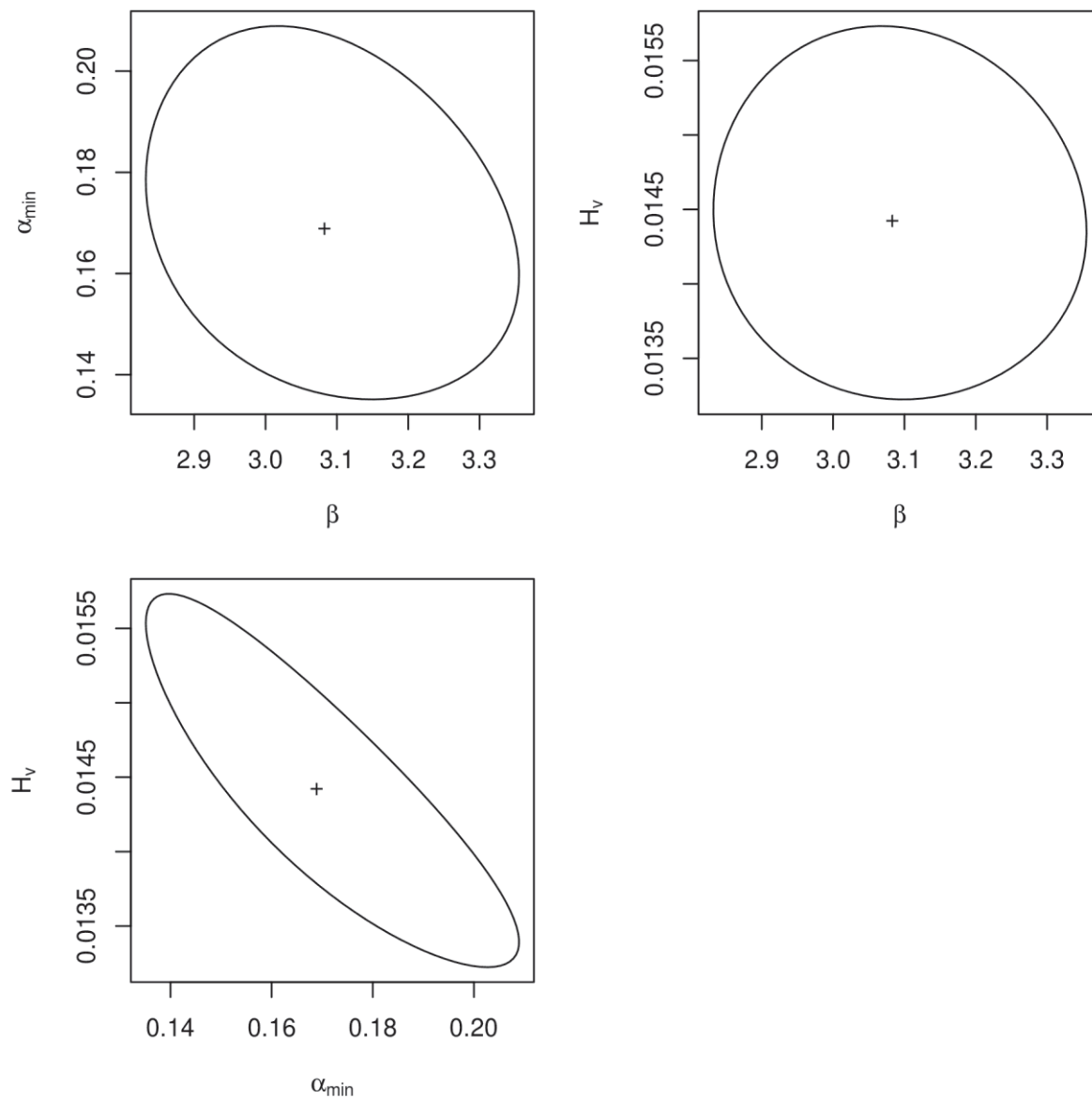


Figure 3. Predicted evolution of the global seroprevalence rate (dark blue line) for the cattle population of the entire study area and seroprevalence rate observed in 2009 ('+': point estimate, '-': confidence interval) in 43 of the 48 villages of the study area. Light blue lines correspond to the predicted evolution of the global seroprevalence rate for a sample of 1000 values of the parameters, randomly chosen in the confidence area or parameter estimates. Grey areas indicate the rainy seasons (peak: dark grey and beginning/end: light grey).

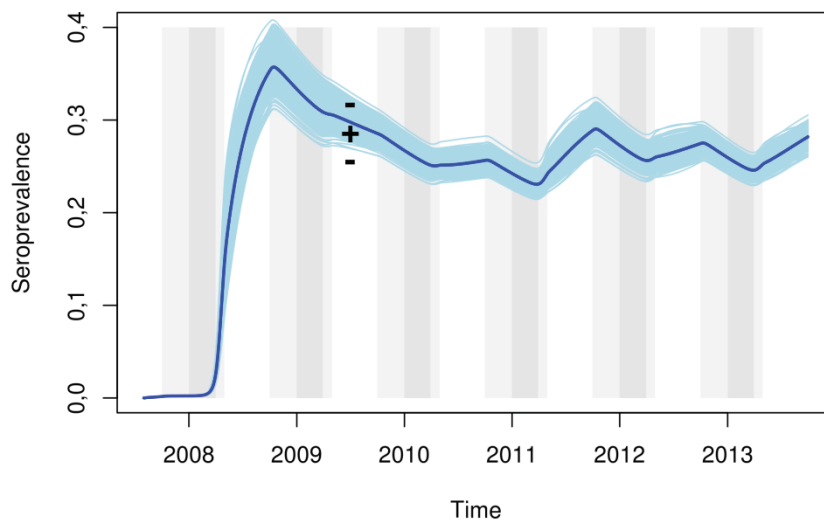


Figure 4. Observed and predicted seroprevalence in 2009 in the villages of the study area.

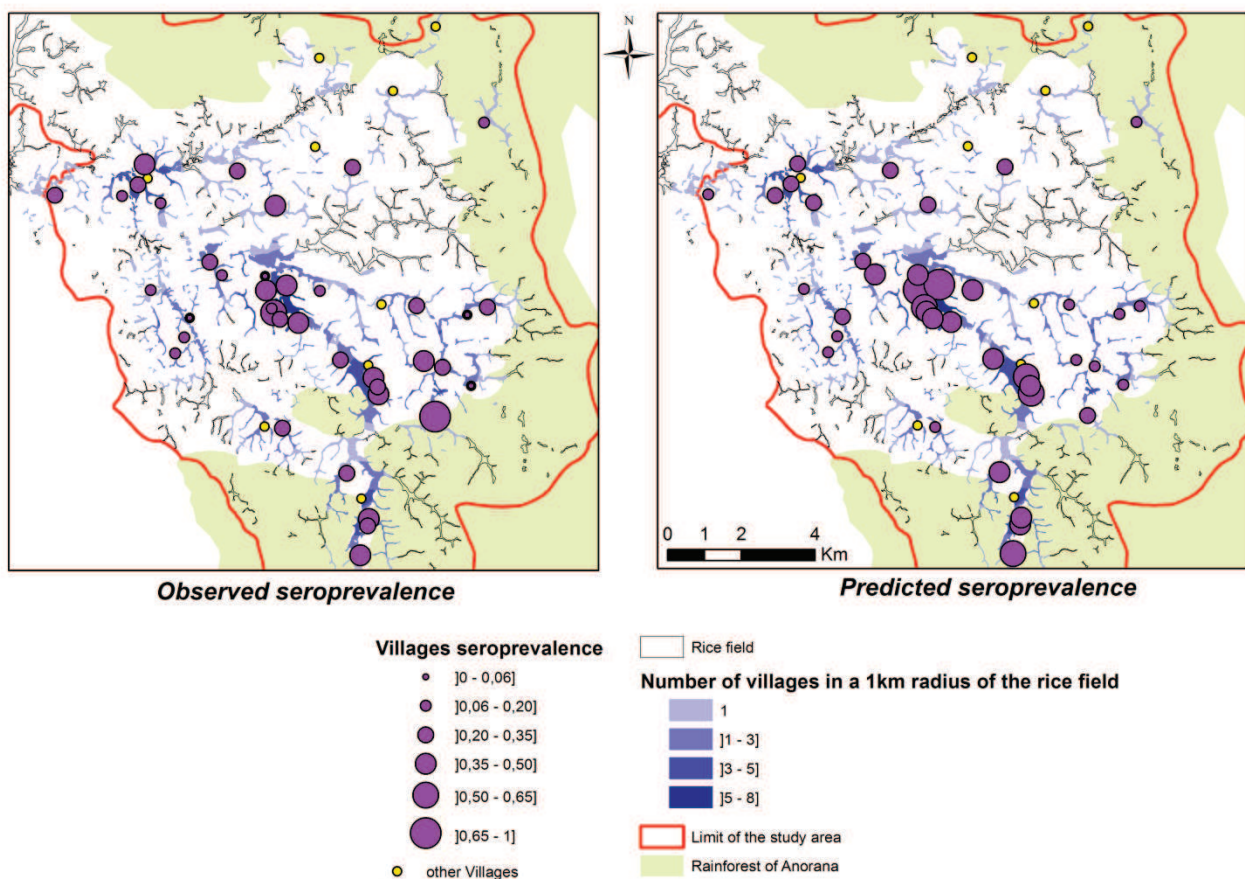


Figure 5. Daily number of infected cattle due to direct (red) and vector-borne (blue) transmission (top), and number of mosquitoes per host that are in the extrinsic incubation period (E state, blue) and infectious states (I state, red) (bottom). Light blue and light red lines correspond to the predicted evolutions for a sample of 1000 values of the parameters, randomly chosen in the confidence area of the parameter estimates. Grey areas indicate the rainy seasons (peak: dark grey and beginning/end: light grey)

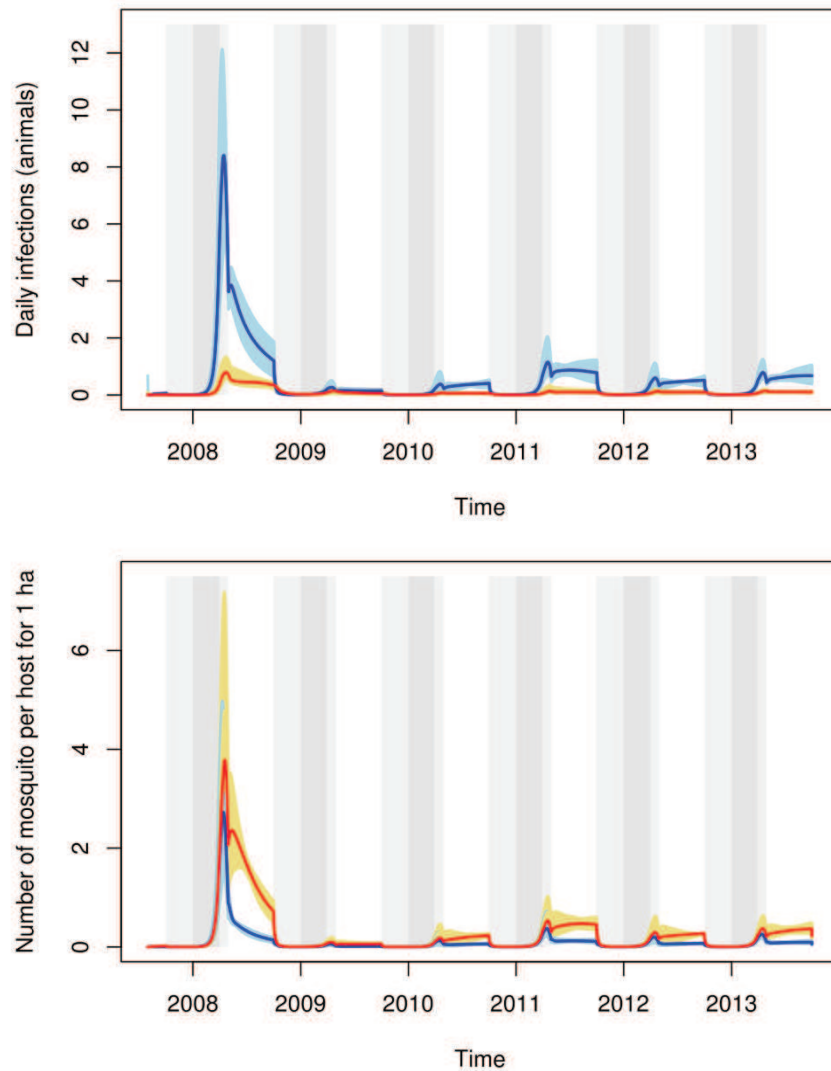
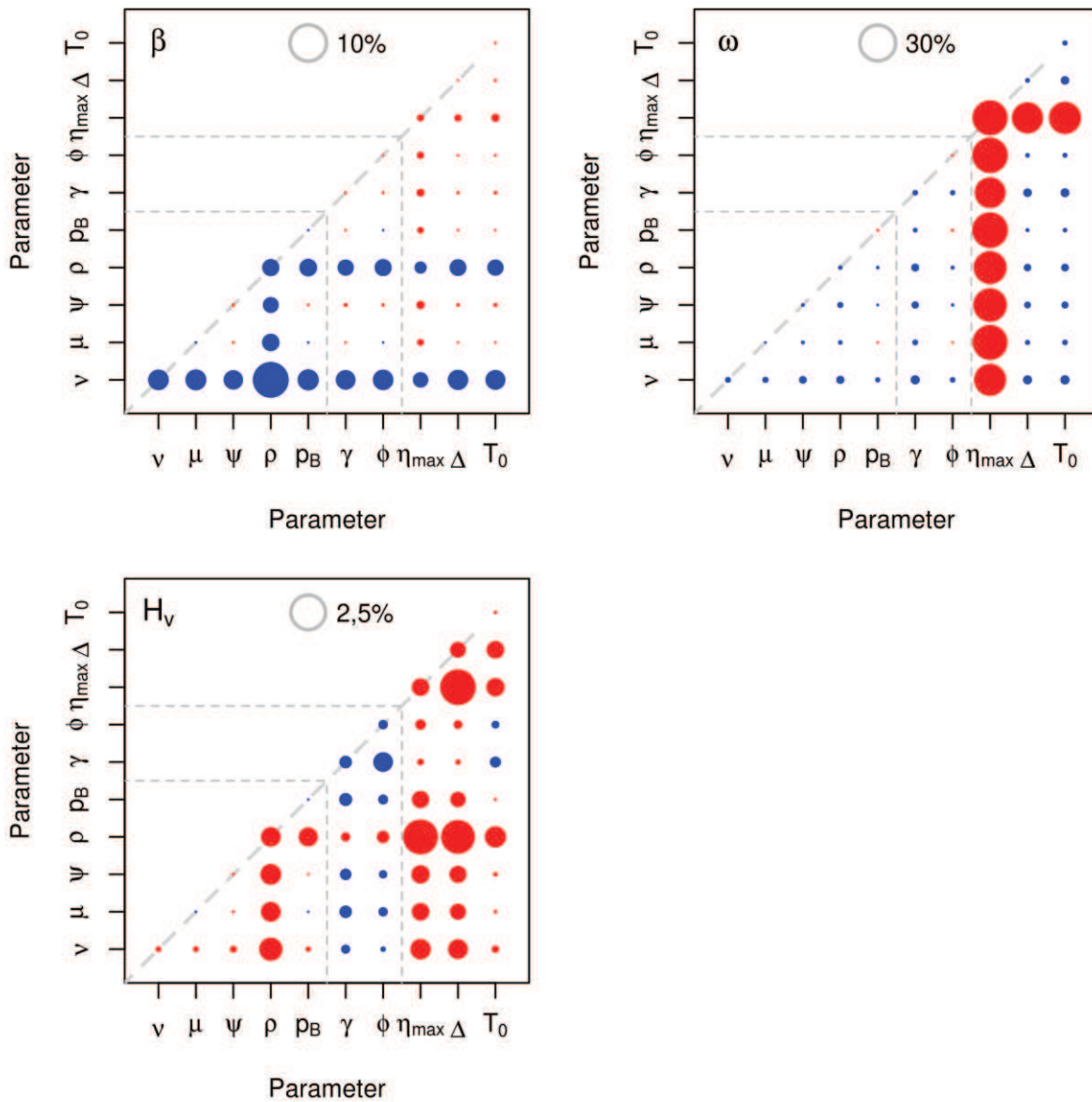


Figure 6. Relative difference induced by a 5% variation of parameter values on the estimated vector/host ratio (H_v), direct transmission rate (β) and relative abundance of mosquitoes during the dry and cold season (α_{min}). The sizes of the circles are proportional to the effect of a single parameter (diagonal) and of the 1st order interactions (non-diagonal circles). Red circles indicate an increase of the estimate, and blue circles a decrease of the estimate (v : cattle annual birth rate, μ : cattle annual mortality rate, ψ : duration of incubation, ρ : duration of viraemia, p_B : proportion of exposure to mosquito bites attributed to distant rice fields for cattle that belong to breeders who use to barter animals, ϕ : duration of the extrinsic incubation period, γ : duration of the gonotrophic cycle, η_{max} : maximal value of the parous rate, Δ : duration of the warm and wet season, T_0 : date of RVFV introduction).



References:

1. Peters, C.J. and K.J. Linthicum, *Rift Valley fever.*, in *Handbook of Zoonoses. 2nd ed. Section B: Viral Zoonoses*, G.B. Beran, Editor 1994: Boca Raton, FL. p. 125-38.
2. Fontenille, D., et al., 1998. New Vectors of Rift Valley Fever in West Africa. *Emerg Infect Dis.* 4(2): p. 289-93.
3. Turell, M.J., et al., 2008. Vector competence of selected African mosquito (Diptera: Culicidae) species for Rift Valley fever virus. *J Med Entomol.* 45(1): p. 102-8.
4. Pépin, M., et al., 2010. Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet Res.* 41(6): p. 61.
5. Nicolas, G., et al., Accepted. A three years serological and virological cattle follow-up in Madagascar highlands suggests a non-classical transmission route of Rift Valley fever virus. *Am J Trop Med Hyg.*
6. Gerdes, G.H., 2004. Rift Valley fever. *Rev Sci Tech.* 23(2): p. 613-623.
7. Cêtre-Sossah, C. and E. Albina, 2009. Rift Valley fever: veterinary aspects and impact for human health. *Med Trop.* 69(4): p. 358-61.
8. Linthicum, K.J., et al., 1985. Rift Valley fever virus (family: Bunyaviridae, genus: Phlebovirus). Isolations from Diptera collected during interepizootic period in Kenya. *J Hyg (Lond).* 95(1): p. 197-209.
9. Olive, M.-M., S.M. Goodman, and J.-M. Reynes, 2012. The role of wild mammals in the maintenance of Rift Valley fever virus. *J Wildl Dis.* 48(2): p. 241-66.
10. Daubney, R., J. Hudson, and P.C. Garnham, 1931. Enzoootic hepatitis or Rift Valley fever: an undescribed disease of sheep, cattle and man from east Africa. *J. Pathol. Bacteriol.* 34(4): p. 545-79.
11. Bird, B.H., et al., 2009. Rift Valley fever virus. *JAVMA.* 234(7): p. 883-93.
12. Ahmad, K., 2000. More deaths from Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen. *Lancet.* 356(9239): p. 1422.
13. CDC, 2007. Rift Valley fever outbreak in Kenya, November 2006-January 2007. *MMWR.* 56: p. 73-6.
14. WHO, 2007. Outbreaks of Rift Valley fever in Kenya, Somalia, and United Republic of Tanzania, December 2006-April 2007. *Weekly Epidemiol. Rec.* 82(20): p. 169-180.
15. Hassan, O.A., et al., 2011. The 2007 Rift Valley fever outbreak in Sudan. *PLoS Negl Trop Dis.* 5(9): p. e1229.
16. Adam, A.A., M.S. Karsany, and I. Adam, 2010. Manifestations of severe Rift Valley fever in Sudan. *Int. J. Infect. Dis.* 14(2): p. 179-80.
17. Sissoko, D., et al., 2009. Rift Valley fever, Mayotte, 2007-2008. *Emerg Infect Dis.* 15(4): p. 568-70.
18. Morvan, J., et al., 1991. Possible Rift Valley fever outbreak in man and cattle in Madagascar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85(1): p. 108.
19. Fontenille, D., C. Mathiot, and P. Coulanges, 1988. Hemorrhagic fever viruses in Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar.* 54(1): p. 117-24.
20. Morvan, J., et al., 1992. Rift Valley fever epizootic in the central highlands of Madagascar. *Res Virol.* 143(6): p. 407-15.
21. Andriamandimby, S.F., et al., 2010. Rift Valley fever during rainy seasons, Madagascar, 2008 and 2009. *Emerg Infect Dis.* 16(6): p. 963-70.
22. Chevalier, V., et al., 2011. An Unexpected recurrent transmission of Rift Valley fever virus in cattle in a temperate and mountainous area of Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis.* 5(12): p. e1423.
23. Nicolas, G., et al., 2013. Description and analysis of the cattle trade network in the Madagascar highlands: potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus. *Acta Trop.* 126(1): p. 19-27.

24. Tantely, L.M., et al., 2013. Biology of mosquitoes that are potential vectors of Rift Valley fever virus in different biotopes of the Central highlands of Madagascar. *J Med Entomol.* 50(3): p. 603-10.
25. Olive, M.M., et al., 2013. Absence of Rift Valley Fever Virus in Wild Small Mammals, Madagascar. *Emerg Infect Dis.* 19(6): p. 1025-27.
26. R Development Core Team, *R: A language and Environment for Statistical Computing*, 2011, R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria.
27. Favier, C., et al., 2006. Rift valley fever in West Africa: the role of space in endemicity. *Trop Med Int Health.* 11(12): p. 1878-88.
28. Gaff, H.D. and D.M. Hartley *An epidemiological model of Rift Valley Fever.* *EJDE*, 2007. **115**, 1-12.
29. Fischer, E.A., et al., 2013. The transmission potential of Rift Valley fever virus among livestock in the Netherlands: a modelling study. *Vet Res.* 44(1): p. 58.
30. Xue, L., et al., 2012. A network-based meta-population approach to model Rift Valley fever epidemics. *J Theor Biol.* 306: p. 129-44.
31. Antonis, A.F., et al., 2013. Vertical transmission of rift valley fever virus without detectable maternal viremia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 13(8): p. 601-6.
32. Charron, M.V.P., et al., 2013. How much can diptera-borne viruses persist over unfavourable seasons? *PLoS One.* 8(9): p. e74213.
33. Linthicum, K.J., et al., 1989. Transstadial and horizontal transmission of Rift Valley fever virus in *Hyalomma truncatum*. *Am J Trop Med Hyg.* 41(4): p. 491-6.
34. Baldacchino, F., et al., 2013. Transmission of pathogens by *Stomoxys* flies (Diptera, Muscidae): a review. *Parasite.* 20: p. 26.
35. Nchu, F. and A. Rand, 2013. Rift Valley fever outbreaks: Possible implication of *Hyalomma truncatum* (Acari: Ixodidae). *African Journal of Microbiology Research.* 7(30): p. 3891-94.
36. Stachurski, F., et al., 2013. New data regarding distribution of cattle ticks in the south-western Indian Ocean islands. *Vet Res.* 44: p. 79.
37. Keeling, M.J. and P. Rohani, 2008. *Modeling infectious diseases in humans and animals.* Princeton. xi, 366 p.
38. Toni, T., et al., 2009. Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *J R Soc Interface.* 6(31): p. 187-202.
39. Courcoul, A., et al., 2011. Modelling effectiveness of herd level vaccination against Q fever in dairy cattle. *Vet Res.* 42(1): p. 68.
40. Pelosse, P., et al., 2013. Influence of vectors' risk-spreading strategies and environmental stochasticity on the epidemiology and evolution of vector-borne diseases: the example of chagas' disease. *Plos One.* 8(8): p. e70830.
41. Jeanmaire, E.M., et al., 2011. Prevalence of Rift Valley fever infection in ruminants in Madagascar after the 2008 outbreak. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 11(4): p. 395-402.

Chapitre 4 : Discussions, conclusions et perspectives

Dans cette conclusion générale, nous synthétisons l'avancée des recherches relatives à la circulation du VFVR dans la zone tempérée et montagneuse de Madagascar. Nous nous recentrons ici autour des éléments pouvant ou non conduire à l'établissement de son cycle épidémiologique dans un écosystème tempéré d'altitude. Une réflexion sur les limites de nos travaux et sur les perspectives pouvant en découler sont abordées.

Après avoir rappelé le contexte général ayant conduit à la mise en place de notre étude ainsi qu'à l'établissement des questions de recherches qui l'ont articulé, nous discuterons successivement : (i) des résultats que nous avons obtenus et qui semblent indiquer que le VFVR pourrait circuler au sein d'un nouveau système épidémiologique, (ii) des limites de nos travaux et du niveau de généralité du modèle développé, (iii) puis nous soulèverons les questions qui restent en suspens ou sont posées suite aux avancées apportées par cette étude, (iv) et nous conclurons enfin par une discussion sur les applications pratiques de ce modèle à des fins de contrôle de la FVR.

4.1. DISCUSSION

4.1.1. Contexte

Depuis le premier isolement du VFVR, en 1930 dans la vallée du Rift au Kenya, de nombreuses épizooties et épidémies ont été déclarées à travers le continent africain et la péninsule arabique (Aradaib et al., 2013, Chevalier et al., 2005, El Mamy et al., 2011). De manière générale, toutes ces manifestations ont pu être rattachées à trois écosystèmes distincts: (i) les zones semi-arides sud- et est-africaine (ex. *dambos* du Kenya), (ii) les mares temporaires des zones arides (ex. région du Ferlo au Sénégal, oueds du Moyen-Orient), (iii) les zones irriguées adjacentes à de grands fleuves (Vallée du Nil, fleuve Sénégal). Dans ces trois cas, le rôle des mouvements d'animaux dans l'introduction du VFVR (FAO, 2007) et des moustiques vecteurs (FAO, 2008) dans sa transmission ont fortement été mis en avant. La transmission virale semble alors être très forte aux périodes d'abondance vectorielle (saison des pluies) et le cycle de transmission est généralement amorcé par des moustiques du genre *Aedes*. Toutefois, de nombreuses questions demeurent quant à la persistance du VFVR pendant les périodes inter-épizootiques (Manore&Beechler, 2013) mais aussi sur sa capacité à circuler dans des écosystèmes différents de ceux où il a été décrit jusqu'à présent.

En 2008-2009, au cours de deux saisons des pluies consécutives, des épidémies/épizooties de FVR ont lourdement affecté les hautes terres de Madagascar (Andriamandimby et al., 2010). Dans cette zone montagneuse, et plus particulièrement dans sa partie centrale où est localisée la zone d'étude, le contexte climatique tempéré ne semble pas permettre le maintien des populations vectorielles abondantes nécessaires à la transmission de cette arbovirose en Afrique continentale. La finalité de cette étude était donc d'identifier les mécanismes pouvant conduire à la circulation et au maintien du VFVR dans de telles conditions. Pour cela 3 objectifs étaient posés dans le cadre de cette thèse : (i) décrire les pratiques commerciales de la zone d'étude et identifier leurs rôles potentiels dans la transmission du virus, (ii) étudier et comprendre les modes de diffusion inter-villages du virus dans la zone, et (iii) modéliser les mécanismes de transmissions et diffusions sur la base d'estimations de paramètres basés sur les données de terrain.

4.1.2. Fonctionnement de l'écosystème tempéré et montagneux

Au vu des connaissances actuelles sur les modes de transmission du VFVR, il semblerait que nous puissions rattacher sa circulation à un nouvel écosystème : tempéré et montagneux, dont le fonctionnement se distingue de ceux précédemment décrits. Le virus aurait été introduit dans la région par des achats de bovins sur marché. Ce dernier, proche de la zone d'étude (15km), est approvisionné en bovins en provenance d'une zone d'élevage (du nord de l'île) dont le contexte climatique chaud et humide permettrait une transmission plus « classique » du VFVR. Toutefois l'introduction de ce dernier par ce biais est probablement un événement rare du fait de la durée de trajet entre les 2 zones qui, même si elle le permet, reste un facteur limitant la fréquence d'occurrence de l'événement d'introduction virale. De plus, ces achats de bovins sont fortement rattachés aux activités socio-économiques et culturelles de la zone d'étude. De par l'intense activité rizicole de cette région, la force de traction qu'apportent les bovins est capitale au maintien de la sécurité alimentaire des populations locales. Toutefois, le prix élevé de ces animaux limite leur achat par les agro-éleveurs qui doivent trouver l'argent nécessaire avant de pouvoir investir dans un animal de trait. Les enquêtes participatives menées au sein de la zone ont montré que la majeure partie des récoltes de riz était disponible dans le courant du mois de mai. Ceci permet aux agro-éleveurs de vendre leur récolte à ce moment puis d'acheter les produits de premières nécessités. L'achat des bovins arrive ensuite et permet aux agro-éleveurs de capitaliser leurs revenus agricoles. La majorité des achats de bovins se fait donc pendant la saison sèche et froide, lorsque les populations de vecteurs sont au niveau le plus bas. L'introduction d'un animal virémique dans la zone aurait donc eu lieu au cours de cette période et à priori en août lors de la période de repiquage des rizières. La remise en eau de ces cultures qui représentent des gîtes larvaires conséquents dans cette zone, et à ce moment précis de l'année, permet la mise en contact des bovins (dont ceux nouvellement introduits et potentiellement virémiques) et des vecteurs. Après l'introduction du virus dans la zone, les vecteurs pourraient alors se contaminer et le cycle de transmission du VFVR se mettrait en place. Par ailleurs, la pratique du *kapsile* serait un élément déterminant dans cette circulation intense puisqu'elle permet une mise en contact des animaux sur l'ensemble de la zone et ce, au voisinage des gîtes larvaires et pendant la période d'activité vectorielle. Cette pratique commerciale ne nécessitant aucun apport d'argent, elle s'intensifie pendant les périodes de travaux agricoles qui peuvent être proches des périodes de soudures où l'argent vient à manquer. Grâce à cette pratique, des agro-éleveurs de villages éloignés et n'ayant à priori aucun lien peuvent se rencontrer aux abords des rizières, après leur journée de travail et échanger des bovins. La faible taille des populations de moustiques de cet écosystème pourrait donc être compensée par cette pratique qui favorise le rapprochement bovins/vecteurs mais aussi celui des bovins de différents villages, parfois très éloignés, à des périodes d'activité vectorielle (saison et crépuscule). Il semblerait par ailleurs que la transmission directe liée aux mises-bas des femelles virémiques tienne un rôle non négligeable dans cette circulation virale au sein de l'écosystème. La persistance du virus depuis les dernières épizooties/épidémies serait quant à elle associée aux populations résiduelles de vecteurs qui survivent dans les rizières irriguées au cours de la saison sèche et froide.

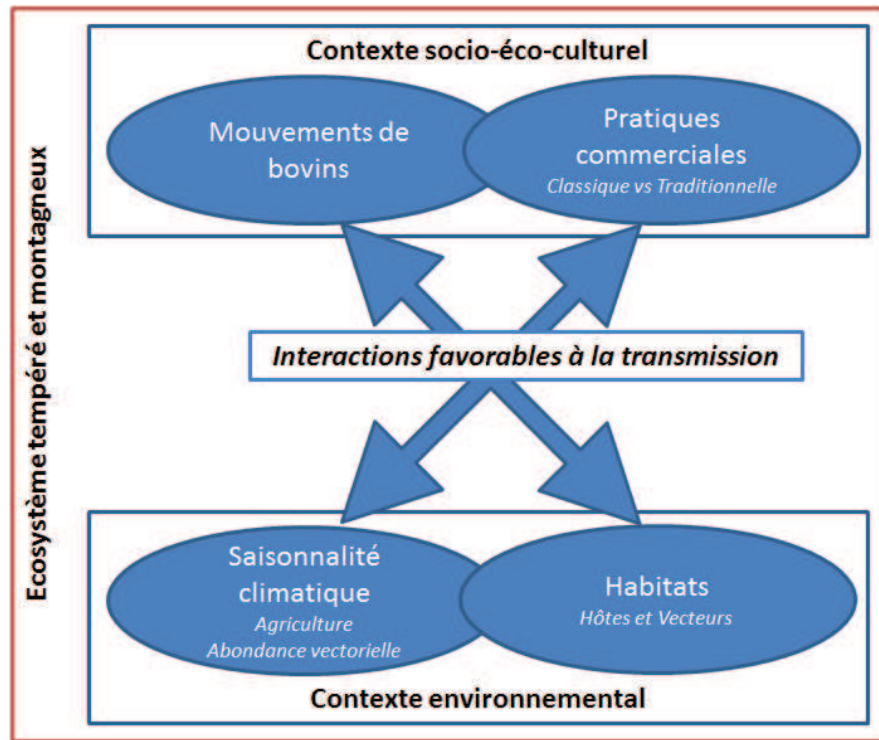


Figure 4.1 : Schéma conceptuel des interactions favorables à la circulation du VFVR en écosystème tempéré et montagneux.

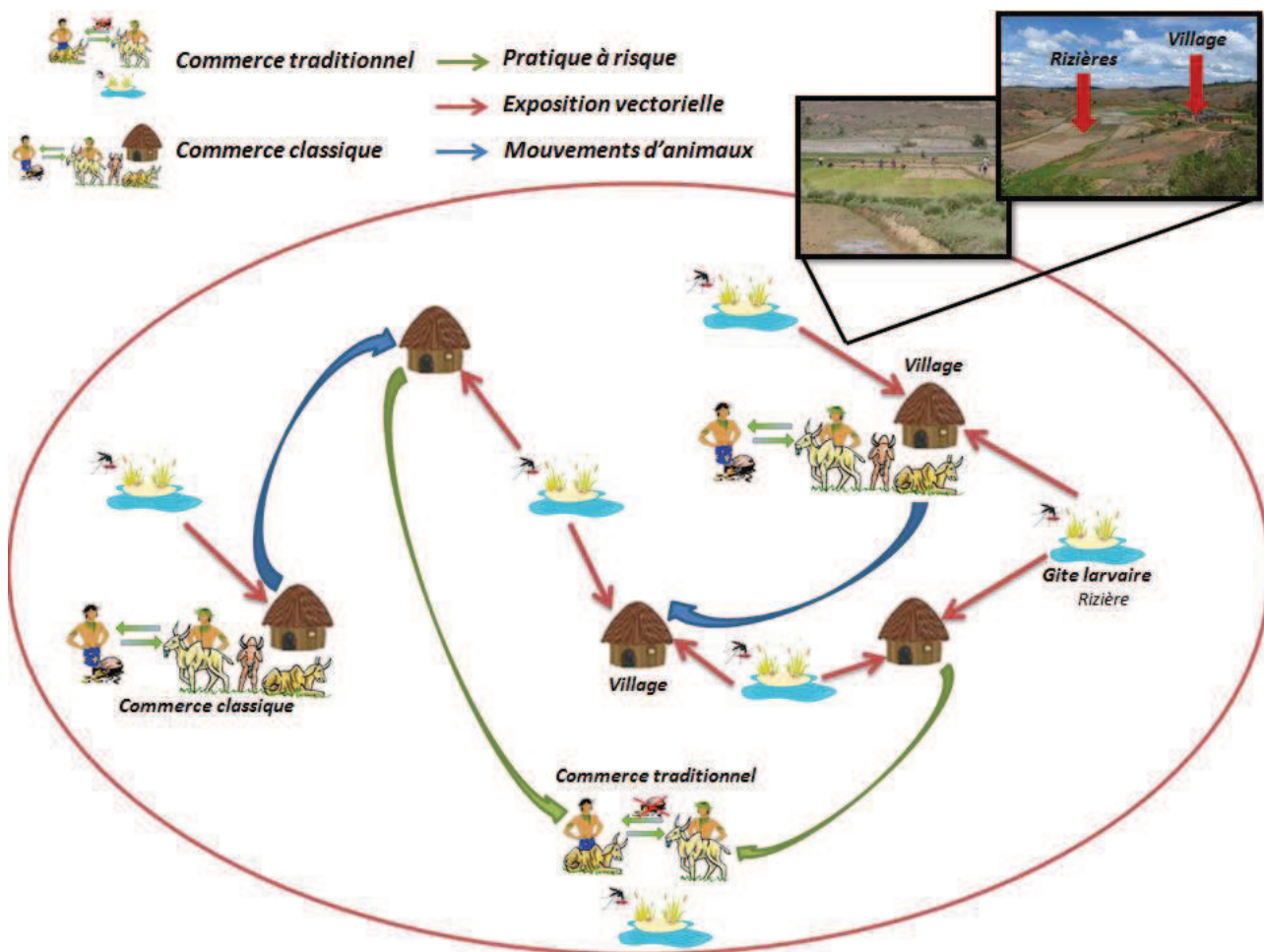


Figure 4.2 : Description du fonctionnement de l'écosystème tempéré et montagneux de la zone d'étude.

Cette population résiduelle permettrait donc de réenclencher le cycle de transmission lors de chaque nouvelle saison de culture (remise en eau des rizières qui active le cycle de développement des moustiques vecteurs) (**Figure 4.1** et **4.2**). En raison de leur forte sensibilité au VFVR, Il semble important de rappeler qu'un troupeau mixte de petits ruminants fut introduit dans la zone d'étude en 2007, depuis le Sud-Ouest de l'île en passant par la capitale (Antananarivo à 3h de route environ). Cet évènement semble coïncider avec la date d'introduction hypothétique du VFVR, obtenue grâce au modèle. Si la durée du transport depuis la zone d'élevage est un facteur largement limitant (supérieure aux durées d'incubation et de virémie) une infection à la capitale, lors du mélange des troupeaux dans les zones de transit, aurait cependant pu conduire à l'introduction d'animaux incubants et/ou virémiques dans la zone. Pourtant, en l'absence de cas clinique au sein de ce troupeau au cours des épizooties, leur implication dans l'introduction du VFVR est peu probable.

4.1.3. Comment approfondir nos conclusions ?

4.1.3.1. La répétabilité de l'analyse

Parce qu'il inclut des pratiques socio-économiques particulières dont il est encore difficile d'évaluer l'étendue de l'utilisation à Madagascar, le fonctionnement décrit ici pourrait être spécifique à la zone d'étude des hautes terres. Malgré cela, le modèle proposé et les concepts qu'il incorpore permettent une bonne compréhension des mécanismes de transmission du VFVR au sein d'une zone au climat saisonnier et dépourvu de population vectorielle permettant la transmission verticale. Il serait néanmoins intéressant de définir le niveau de répétabilité des analyses. En effet, la riziculture reste fortement rattachée à la zone montagneuse de Madagascar. Ainsi les gîtes larvaires identifiés ici comme source de transmission vectorielle devraient probablement être redéfinis lors du changement de localité. Par ailleurs la pérennité, inter-annuelle des relations commerciales identifiées dans la zone, et utilisées lors des analyses, reste elle aussi à confirmer.

Les enquêtes ayant permis le recueil des données de mouvements commerciaux de bovins ont débuté peu après la dernière épizootie/épidémie qui s'est propagé dans la zone (février à juillet 2009). Elles ont donc permis de répertorier les mouvements de bovins liés aux transactions commerciales qui se sont produits pendant la période de circulation virale. Ceci permet d'envisager une certaine robustesse des conclusions apportées sur la base de l'analyse d'association entre les mouvements commerciaux et les séroconversions observées sur la même période. Ces données de mouvements ont, cependant, pu être influencées par la vague de morbidité et de mortalité associée à la circulation du VFVR. Par ailleurs, nous ne pouvons être certains de la répétabilité inter-annuelle des chemins commerciaux identifiés lors des enquêtes, ni de l'absence d'une éventuelle cyclicité (inter et/ou intra annuelle) de ces pratiques. La cyclicité intra-annuelle semble présente puisque les enquêtes ont permis de mettre en relation les périodes de travail (besoin en force de traction) et les périodes d'intensification commerciale. Le maintien des relations commerciales reste quant à lui plus difficile à évaluer. Il semble évident au vu des échanges avec les agro-éleveurs de la zone que certains individus sont réputés pour être des éleveurs compétents et d'autres pour être ouverts au

kapsile. Ces individus, et donc leur village, pourraient donc chaque année être impliqués dans des transactions commerciales. Toutefois, les besoins en force de travail sont aussi dépendants de l'âge des animaux qui sont présents dans l'exploitation et donc, disponibles pour les travaux agricoles. Par conséquent les agro-éleveurs de la zone, gardant leurs animaux jusqu'à ce qu'ils soient trop vieux pour la charge de travail, n'achètent pas systématiquement un animal chaque année (d'autant plus vrai pour les petits troupeaux de 2 à 3 animaux). Cette question de la variabilité des flux n'a pas été prise en compte dans l'étude. Cependant, on peut considérer que, si tous les éleveurs n'achètent pas un animal tous les ans ni toujours auprès du même village, au moins un agro-éleveur de chaque village achète un animal chaque année dans les villages identifiés comme partenaires commerciaux lors des enquêtes. L'approfondissement de cette question pourrait permettre d'évaluer plus précisément le rôle des pratiques commerciales dans la circulation du VFVR au sein de l'écosystème. Une telle problématique reste aussi très importante dans le cas d'un développement du modèle dans une optique de prédiction d'épizootie. La circulation observée au sein de la zone lors des dernières flambées, ainsi que depuis, semble être fortement liée aux mouvements de bovins ainsi qu'à la pratique commerciale locale à risque (*kapsile*). Si les chemins commerciaux répertoriés et utilisés ici, ne sont pas répétables annuellement mais soumis à une cyclicité, l'évènement d'introduction puis de circulation pourrait être tout aussi cyclique.

4.1.3.2. *Les mouvements non commerciaux de bovins*

De manière générale, la majorité des études qui abordent la problématique de la propagation des pathogènes via les mouvements d'animaux traitent avant tout des mouvements commerciaux légaux (Abdo-Salem et al., 2011, Liu et al., 2013, Ortiz-Pelaez et al., 2012, Woolhouse et al., 2005) voire illégaux (Cêtre-Sossah et al., 2012). Certaines s'appliquent aussi à aborder la transhumance associée aux écosystèmes arides (Pagabeleguem et al., 2012), au sein desquels l'accessibilité à la zone et à ce type d'information reste restreinte. Au sein de la zone tempérée malgache, les mouvements journaliers d'animaux sont fortement associés aux travaux agricoles. Lors de ces périodes d'intensification des besoins en forces de traction, tous les troupeaux de la zone sont conduits quotidiennement au voisinage des rizières de leur propriétaire. Ces mouvements liés au travail représentent donc à priori une part bien plus importante des mouvements que ceux liés au commerce d'animaux et leur implication dans la circulation du VFVR pourrait donc être tout aussi prépondérante. Au cours des périodes agricoles, des animaux provenant de villages très éloignés géographiquement peuvent entrer en contact aux abords des rizières et ainsi favoriser la diffusion du VFVR. Toutefois, en raison de l'agressivité crépusculaire et nocturne des vecteurs de la FVR de la zone, l'essentiel de l'exposition se produit la nuit ce qui permet de supposer que l'exposition induite par ce biais pourrait être négligeable en comparaison de celle qui a lieu dans les enclos à bovins ou lors de la pratique du *kapsile*. Dans le contexte malgache, il est très difficile de connaître la grille d'attribution des parcelles agricoles dont le recensement semble ne pas être à jour depuis 1937. Dans de telles conditions, et malgré l'intérêt que revêt cette question, le rôle de ces mouvements non commerciaux dans la circulation du VFVR au sein de l'écosystème semble délicat à évaluer.

4.1.3.3. Les apports de l'épidémiologie participative

Au cours de cette étude, nous aurons pu mettre en évidence l'importance de la prise en considération des déterminants socio-économiques pour la compréhension des mécanismes de transmission de la FVR mais aussi pour l'explication de sa distribution spatiale. L'utilisation de l'épidémiologie participative en appui aux enquêtes plus classiques nous aura permis d'identifier une pratique commerciale non conventionnelle qui, pouvant paraître négligeable de prime abord, reste néanmoins cruciale au maintien de l'autosuffisance alimentaire des foyers de la zone. Cette pratique commerciale semble, par ailleurs être un élément favorisant la transmission du VFVR au sein de la zone d'étude. Par ailleurs cette approche nous a permis de comprendre le fonctionnement agricole de la zone et de mettre en relation ce calendrier avec les pratiques commerciales qui régissent les échanges de bovins. De manière générale le participatif nous a donc permis d'identifier et de mieux comprendre les déterminants socio-économiques et culturels des mouvements commerciaux de cette zone difficile d'accès. Toutefois l'objectif prioritaire du suivi longitudinal étant, à l'origine, de recueillir les données nécessaires à la paramétrisation et à la calibration du modèle de transmission intra et inter-villages du VFVR, l'approche participative ne fut utilisée qu'en appui et aurait mérité une réflexion plus approfondie en amont afin d'acquérir, au cours de l'année de suivi, de plus amples précisions sur les pratiques socio-économiques de la zone d'étude.

4.1.4. Les questions ouvertes

Les résultats des 2 années de suivis sérologiques transversaux des bovins de la zone d'étude (2009 et 2010) semblaient indiquer une circulation active et récurrente du VFVR sur les hautes terres de Madagascar (Chevalier et al., 2011, Nicolas et al., 2013). Le suivi sérologique et virologique mis en place au cours de l'année 2011 sur cette même zone et parmi les bovins séronégatifs en 2010 a confirmé une circulation toujours active mais silencieuse. Les conceptions classiques du cycle épidémiologique de la FVR semblent donc peu appropriées aux conditions malgaches.

Un certain nombre d'inconnues persistent aujourd'hui encore dans la compréhension des mécanismes de persistance et de transmission du VFVR. Des études tendent à montrer l'implication dans le cycle épidémiologique de la FVR, en conditions naturelles ou au laboratoire, d'espèces de moustiques, de tiques ou même de mammifères sauvages qui n'avaient jusqu'alors jamais été impliquées. Des hypothèses sur leur rôle de réservoir ont été soulevées mais aucune investigation n'a permis d'approfondir ces pistes depuis lors. Toutefois l'avancée des connaissances dans ces domaines ne peut être obtenue qu'au laboratoire. Il est donc nécessaire que des équipes se penchent, dans un avenir proche, sur les 2 aspects de la transmission directe et vectorielle, du VFVR.

4.1.4.1. *Persistance du VFVR : des vecteurs et réservoirs autres que moustiques et ruminants*

Les enquêtes entomologiques (Tantely et al., 2013) conduites au sein de la zone d'étude sur 3 sites à l'écologie variée (forêt, savane, village) ont pu identifier les espèces vectrices potentielles qui y sont présentes. Elles ont pu confirmer l'absence de vecteur du genre *Aedes* et donc à priori permis d'écarter l'existence d'une transmission verticale pouvant permettre le maintien du VFVR au cours de l'hiver puis sa réapparition lors de périodes plus favorables. Toutefois, la transmission verticale de virus autre que le VFVR est possible chez des vecteurs du VFVR autres qu'*Aedes* (ex. *Culex* pour le flavivirus de la fièvre de West-Nile). Une persistance hivernale du virus dans des œufs de vecteurs infectés n'est donc pas totalement à écarter (Goddard et al., 2003) et mériterait certainement d'être étudiée chez les espèces vectrices de cette zone d'altitude.

Par ailleurs, la liste des vecteurs du VFVR reste encore évolutive puisque de nouvelles espèces sont fréquemment mises en cause dans la transmission, au moins en conditions expérimentales (Baldacchino et al., 2013). Le modèle mis au point incorpore les vecteurs biologiques reconnus et présents dans la zone. Nous pouvons cependant nous demander ce qu'il serait advenu de la compréhension du cycle épidémiologique si nous avions considéré d'autres types de vecteurs biologiques ou mécaniques, tels que les tiques (Linthicum et al., 1989), les glossines ou les stomox (Baldacchino et al., 2013). Chez ces derniers, le rôle de vecteur mécanique a pu être mis en évidence au laboratoire. Baldacchino et ses collaborateurs suggèrent par ailleurs que *Stomoxys calcitrans* devrait être considéré comme un vecteur mécanique possible du VFVR. Les tiques pourraient de la même manière tenir un rôle non négligeable dans la transmission du VFVR (Nchu&Rand, 2013). Leur résistance à de longues périodes de dessiccation pourrait permettre au VFVR de se maintenir dans une zone. Une transmission transstadiale et horizontale fut d'ailleurs démontrée chez *Hyalomma truncatum* au laboratoire (Linthicum et al., 1989) mais n'a plus jamais été investiguée par la suite. Aucune transmission verticale n'a pu être démontrée au cours de cette expérience, cependant la petite taille de l'échantillon (11 tiques) testé rend ce résultat peu concluant. De plus des études ont montré une juxtaposition de la répartition géographique actuelle des *H. truncatum* avec l'incidence de la FVR en Afrique (Nchu&Rand, 2013). Il semble donc crucial d'investiguer plus en avant cette hypothèse afin de contribuer à l'avancée des connaissances en termes de transmission et persistance virale de la FVR.

A Madagascar cette espèce (*H. truncatum*) semble avoir été fréquemment introduite et détectée dans la zone portuaire du Nord de l'île sur des ruminants en provenance du continent africain. Toutefois en 50 ans, aucune étude n'a mentionné la colonisation par cette espèce d'une quelconque région du pays. La présence des tiques sur le territoire malgache a cependant été mise en relation avec les mouvements de ruminants, notamment ceux en provenance de l'Ouest et ralliant la capitale et ses abattoirs, qui permettent des introductions continues de ces arthropodes le long des couloirs de mouvements commerciaux. Pour autant, la zone d'étude est un lieu de présence des tiques *Amblyomma variegatum* et *Rhipicephalus microplus* (Stachurski et al., 2013) pour lesquelles

aucun lien avec le VFVR n'a jusqu'ici été documenté. Il semble donc peu probable que celle-ci jouent un rôle important dans la persistance ou la transmission du VFVR au sein de la zone.

Les enquêtes sérologiques sur les rongeurs sauvages de la forêt primaire ceinturant la zone ont permis d'écarter l'existence d'un réservoir sauvage rongeurs de VFVR (Olive et al., 2013). Aucune investigation n'ayant été conduite sur d'autres espèces sauvages de la zone, nous ne pouvons écarter l'implication d'un autre réservoir tel que : chauves-souris (Oelofsen & Van der Ryst, 1999, Tortosa et al., 2012), lémuriens (Rodhain et al., 1985) ou autres mammifères de la forêt qui n'auraient pas été observés lors de l'étude de Olive et al. (2013). Toutefois, en l'absence d'observation d'un autre réservoir potentiel au cours de cette étude, il est à fortiori peu probable que les bovins de la zone aient des contacts avec celui-ci. Par conséquent, l'entretien du cycle de transmission semble ne pas passer par ce compartiment. Dans le cas des lémuriens, des infections expérimentales d'arbovirus ont été réalisées sur certaines espèces de Madagascar (Rodhain et al., 1985) et ils pourraient jouer un rôle dans l'amplification de certains virus. Aucune étude n'a pour autant été menée ou n'est en cours dans le cas de la FVR. Toutefois, le cordon de forêt primaire ceinturant la zone présente une petite population de lémuriens. Les contacts lémuriens/bovins peuvent éventuellement avoir lieu lors de l'entrée des bovins dans la forêt, pour le travail des rizières mais cela semble extrêmement rare. Grâce à *Cx. pipiens*, vecteur reconnu du VFVR qui est abondant dans la forêt, cette transmission pourrait cependant se produire même si la probabilité reste relativement faible.

4.1.4.2. Une transmission controversée

La description spatiotemporelle de la distribution de la FVR en Afrique du Sud a déjà permis de suggérer que la transmission vectorielle pouvait ne pas être le seul mécanisme de transmission au cours des épizooties (Métras et al., 2012). Favier et al. (2006) utilisent un modèle spatialisé pour montrer comment le VFVR peut devenir enzootique au sein d'un écosystème en l'absence de réservoir sauvage. Leur travaux montrent que la transmission verticale et l'éclosion d'œufs infectés pendant la saison des pluies, couplées aux mouvements de troupeaux entre différentes zones permettent d'expliquer l'existence d'enzootie en Afrique de l'ouest. Dans notre cas, aucun vecteur de genre *Aedes* n'est présent, ainsi l'éclosion d'œufs infectés ne semble pas envisageable. De plus, aucun réservoir sauvage n'a pu être identifié. D'autres mécanismes de persistance du VFVR peuvent cependant être envisagés (Charron et al., 2013) tels que la transmission verticale chez les hôtes (ruminants ou autres réservoirs) ou encore la transmission directe. Cette dernière n'a jusqu'à ce jour jamais été démontrée dans la nature entre ruminants et reste assez controversée. Elle est toutefois avérée de l'animal à l'homme et pourrait donc également exister entre les ruminants. En effet, l'infection par la FVR chez l'homme est souvent attribuée à des contacts avec des produits d'avortement ou fluides corporels de bovins. En raison du comportement des bovins et des contacts étroits entre les vaches dans les enclos de nuit des villages de la zone d'étude, la transmission directe au vêlage des vaches virémiques semble donc plausible. Les résultats de nos travaux de modélisation suggèrent que cette transmission pourrait avoir un rôle

significatif dans la circulation virale, notamment lorsque les conditions environnementales sont défavorables aux vecteurs. Une transmission verticale, en absence de signe clinique et de virémie maternelle détectable, a été récemment démontrée au laboratoire chez les moutons (Antonis et al., 2013). Si elle s'avérait également exister chez les bovins, ce mode de transmission pourrait expliquer la circulation récurrente du virus dans la zone d'étude.

4.1.5. Les limites des travaux

4.1.5.1. Les enquêtes

Les enquêtes commerciales initialement conduites n'avaient pas été prévues pour recueillir des données sur la pratique du *kapsile* qui fut identifiée en cours d'enquête. Les données qui concernent cette pratique ne sont donc probablement pas assez précises mais pourraient permettre une compréhension plus fine de la situation. La qualité des données recueillies n'a pas permis d'évaluer le poids réel, en termes d'exposition aux piqûres de moustiques à proximité de villages distants. Ce poids a été estimé par les enquêtes participatives et fixé lors de l'intégration au modèle. Un meilleur jeu de données de *kapsile* aurait alors peut-être permis une meilleure estimation. Dans un contexte socio-économique difficile tel que celui de Madagascar, le recueil des données de terrain est bien souvent lui aussi très difficile. Des peurs, liées aux croyances ancestrales (rumeurs de trafic de sang de bovins ou de dons de médicaments périmés, peur de l'homme blanc lié au passé colonial du pays...) et des difficultés administratives nous ont fortement ralenti au cours des différentes enquêtes. De même, aucun des éleveurs rencontrés ne parlant le français, l'ensemble des enquêtes et entretiens ont dû être réalisés dans la langue locale, le malgache. L'intervention d'un traducteur au cours de ces entretiens pourrait donc être un biais, que nous avons essayé de limiter par l'établissement d'un questionnaire semi-ouvert.

4.1.5.2. Validation du modèle

Nous souhaitons tester les différents scénarios pouvant expliquer cette circulation sans pour autant chercher à mettre au point un modèle de prédiction qui aurait nécessité beaucoup plus de données, afin de permettre la validation du modèle. Les données sérologiques et virologiques semblent en faveur de l'observation d'une fin de circulation virale et le suivi longitudinal mis en place en 2011 n'a mis en évidence qu'un très faible niveau de circulation. Par ailleurs, le nombre de villages inclus dans l'étude n'a cessé d'être réduit depuis 2008. Ce qui, à posteriori s'avère être un élément limitant lors de la modélisation du système. Si le modèle ajuste de façon correcte les observations de terrain, un échantillonnage plus important aurait sans doute permis d'obtenir des résultats plus précis.

Aucun paramètre de circulation en période épizootique n'a pu être mesuré au sein de la zone du fait de l'arrivée tardive de l'étude par rapport aux périodes des flambées. Les paramètres concernant les niveaux d'avortement et de mortalité spécifique à la FVR n'ont pu être estimés. Les

durées de virémie et d'incubation du VFVR utilisés proviennent donc de la bibliographie et ont été obtenus en laboratoire. Le manque de spécificité de ces paramètres à notre zone pourrait impliquer leur éventuelle sur/sous-estimation. Il en est de même concernant les mouvements commerciaux. Nous avons considéré que le système était isolé des zones environnantes (les communes voisines) parce qu'il était nécessaire de délimiter une zone de collecte des données et que cela simplifiait la conception du modèle en compartiments. Toutefois, les frontières sont bien évidemment très abstraites et des échanges commerciaux pourraient avoir lieu avec les villages des communes voisines de la zone étudiée. Par conséquent, nous sommes amenés à nous interroger sur l'évolution du système dans le cas où la zone serait moins isolée que dans nos hypothèses de départ.

4.1.5.3.Zone tampon et pression vectorielle

La spatialisation des gîtes larvaires de la zone d'étude a été réalisée à partir de la littérature. Néanmoins une zone tampon plus petite aurait peut-être été plus adaptée à l'environnement accidenté de la zone. D'autres modes de spatialisation auraient par conséquent peut-être pu aboutir à des estimations plus précises. De manière générale, les villages sont localisés en haut des collines alors que les rizières sont en fond de vallées. Un moustique aura alors tendance à chercher à se nourrir au plus près de son gîte larvaire. Dans le cas où 2 villages ou plus se trouvent à moins d'1km d'une rizière, les moustiques iront alors préférentiellement dans le village le plus proche. Dans ces conditions, peut-être que l'insertion d'une probabilité de pique sachant la distance village-rizière aurait permis d'affiner la compréhension du système. Par ailleurs, dans la zone centrale de la commune (où de nombreux villages sont proches les uns des autres) les séroprévalences prédites par le modèle apparaissent plus fortes que celles observées. Cela pourrait être lié à l'établissement de cette zone tampon de 1km de rayon. La spatialisation utilisée suppose que toutes les rizières distantes de moins de 1km d'un village sont sources d'une pression vectorielle pour celui-ci. Dans la réalité, puisqu'un vecteur ira se nourrir à proximité de son lieu de ponte, il aura tendance à voler jusqu'au village le plus proche en délaissant les autres villages voisins, même si ceux-ci sont à moins de 1km du gîte. Par conséquent, la prévalence prédite pourrait être surestimée. L'inclusion d'une probabilité de piqure conditionnée par la distance village-rizière aurait permis d'affiner la modélisation de la transmission vectorielle.

4.1.5.4.Déterministe vs Stochastique

Les modèles basés sur les processus ont pour objectif de décrire les mécanismes d'émergence et/ou de transmission de maladie. Les modèles mathématiques (déterministes ou stochastiques) sont généralement opposés aux modèles de simulations (notamment les Systèmes Multi-Agents). Nous avons choisi de développer un modèle mathématique déterministe que nous avons exploité par simulation. Le modèle sélectionné prédit, après le pic épidémiologique de 2008, une circulation récurrente à bas bruit du VFVR. Ceci suggère une forte probabilité d'extinction du processus de transmission, conduisant à une disparition du VFVR de la zone d'étude. Parce que l'objectif était de comparer plusieurs modèles visant à tester divers scénarios de circulation virale,

nous avons utilisé une implémentation déterministe du modèle mis au point. Celle-ci a permis d'estimer les paramètres par maximum de vraisemblance, la vraisemblance étant également utilisée pour comparer les modèles (c'est l'un des éléments qui intervient dans le calcul du BIC). Les approches déterministes ne sont cependant pas pertinentes pour analyser les phénomènes d'extinction (le hasard n'est pas inclus dans l'approche déterministe). Même si l'estimation des paramètres et la comparaison des modèles est plus difficile (malgré les progrès récents des méthodes ABC pour « Approximate Bayesian Computation »), une implémentation stochastique du modèle devrait permettre d'analyser la probabilité d'extinction de la circulation du VFVR dans la zone d'étude (Beaumont et al., 2002, Toni et al., 2009). Par ailleurs, la stochasticité permettrait d'inclure au système le hasard associé à l'introduction du virus dans la zone (quel village est à l'origine de l'introduction ? quel village a permis cette diffusion ?).

On peut par ailleurs noter que la méthode de calcul de vraisemblance utilisée suppose implicitement une indépendance des observations (séroprévalence et séroconversion). Bien que fréquemment effectuée, cette hypothèse est inexacte dans la mesure où ces données sont produites par le même processus épidémique. Ceci pourrait avoir induit une sous-estimation de l'amplitude des intervalles de confiance des paramètres estimés.

4.2.PERSPECTIVES

4.2.3. La circulation du VFVR dans le contexte malgache

Longue de près de 1 600 km du nord au sud et 500 km d'est en ouest, l'île de Madagascar, de par la diversité de son relief et de son climat, présente une large variété d'écosystèmes : (i) le nord de l'île où le climat est de type tropical humide, notamment pendant la saison des pluies et qui est une zone d'élevage importante, (ii) la côte est où le climat est aussi de type tropical humide mais soumis à l'influence de l'océan Indien et des cyclones et dont les températures sont comprises entre 15 et 35°C ; (iii) les hautes terres dont le climat est tempéré avec un hiver austral au cours duquel les températures peuvent descendre sous les 5°C et ne sont que rarement supérieures à 30°C ; (iv) la côte ouest dont la pluviométrie est très faible et où les températures varient entre 10 et 40°C ; et enfin (v) le sud où le climat est aride avec une pluviométrie annuelle très faible mais réduite sur quelques jours et des températures comprises entre 5 et 40°C (forte variation interannuelle liée aux cyclones). Il est alors fort probable que le fonctionnement de la circulation du VFVR, de ses mécanismes de transmission et les interactions des divers agents du système soient différents selon les différentes régions du pays. La zone sud de l'île formée de vastes plaines pourrait être favorable à l'établissement d'un cycle épidémiologique de la FVR proche de celui observé dans les zones de mares temporaires, les vecteurs du genre *Aedes* pouvant y trouver des gîtes larvaires appropriés. Celle du nord peut être divisée en deux sous-régions : (i) l'extrême nord et son port d'exportation de bovins sur pieds vers les îles voisines de l'océan Indien (La Réunion et Maurice) et (ii) le nord-ouest dont le relief est dominé par de vastes plaines de basse altitude (300m) parcouru par de larges

fleuves aux embouchures formant des deltas et où la pluviométrie annuelle moyenne est de 1000 mm, ainsi que la ville de Mahajanga qui est un port d'exportation de bovins sur pieds vers l'archipel des Comores. Cette dernière zone pourrait alors s'approcher des zones arides est-africaine ou adjacentes à de grands fleuves.

A Madagascar, les bovins revêtent une importante socio-économique forte liée essentiellement au maintien de la sécurité alimentaire mais aussi aux traditions ancestrales encore très marquées. Chacune des zones climatiques précédemment décrites entretient un rapport aux bovins différents. Parmi les différences qui peuvent être notées, certaines sont à rattacher aux spécificités de l'écosystème et aux apports du pâturage. Les zones du nord et du sud sont des zones d'élevages intenses où les troupeaux peuvent atteindre plusieurs milliers d'individus (notamment dans la partie sud de l'île où la population est appelée « la civilisation du bœuf » et où le zébu partage tous les moments importants de la vie de l'homme, depuis sa naissance jusqu'à sa mort). La production bovine occupe alors une place importante dans ces régions. Les autres régions de l'île sont alors dépendantes de ces deux zones d'élevages qui, via le réseau commercial des bovins de l'île, s'approvisionnent en bovins (renouvellement de sang, force de traction...). Ainsi, la zone des hautes terres est, comme nous l'avons vu à travers les travaux présentés ici, une zone agricole importante dont le calendrier est fortement marqué par l'agriculture (notamment la riziculture). L'intérêt commercial associé à ces animaux est alors fortement rattaché aux périodes de travaux agricoles, et aux besoins en force de traction qui en découle. Les bandes côtières est et ouest sont quant à elles moins favorables à l'élevage de ruminants, du fait du pâturage de mauvaise qualité, et qui par conséquent y sont moins représentés.

Dans le cadre de mes travaux de stage de Master 2 (sur la zone des hautes terres (Nicolas, 2010)) ainsi que ceux du programme AnimalRisk¹ (sur les autres régions de l'île), nous avons pu montrer que les mouvements de bovins induisent des liens étroits entre les différentes régions de l'île avec une libre circulation du bétail d'une zone géographique à l'autre. La capitale (Antananarivo) est une zone de transit importante des bovins en provenance des deux zones d'élevage du nord et du sud de l'île, où le climat pourrait être plus favorable au maintien des populations de vecteurs de la FVR. Par conséquent, le VFVR pourrait potentiellement circuler dans ces zones d'élevage selon un cycle de transmission plus classique, tel que décrit sur le continent africain. Les chemins commerciaux originaires du sud conduisent les animaux à la capitale, soit directement par camions vers les abattoirs ou les marchés réputés pour leurs animaux de boucherie (durée de transport réduit à quelques jours), soit par succession de marchés à travers les hautes terres via les chemins de collecte empruntés par les « professionnels » du commerce de bovins. Ces circuits bien définis permettent aux collecteurs d'écouler leurs troupeaux mais sont aussi probablement moins à même de propager le virus très loin du fait de la durée des circuits (en général 1 marché/jour jusqu'à l'épuisement des animaux du troupeau en vente et ce jusqu'à 4 jours). Des contaminations successives des écosystèmes rencontrés le long des circuits de collecte

¹ <http://www.animalrisk-oi.org/>

pourraient éventuellement être envisagés et expliquer la large propagation du VFVR au cours de la dernière épidémie (Jeanmaire et al., 2011). Au cours de ces enquêtes, il avait alors été noté que les flux de bovin circulant à travers les circuits de collecte étaient dépendants de la saisonnalité des travaux agricoles (plus ou moins importants suivant les saisons). Toutefois, les contextes climatiques variés rencontrés à Madagascar, induisent des saisonnalités agricoles tout aussi variées favorisant ainsi un apport en bovins continu mais dont les flux fluctuent d'une région à l'autre.

Des enquêtes complémentaires menées à l'échelle de Madagascar pourraient permettre d'évaluer l'étendue de l'homogénéité des pratiques commerciales telles que décrites dans la zone d'étude et ainsi conduire à l'adaptation, ou non, du modèle à l'ensemble de l'île. Il serait par ailleurs possible d'adapter des modèles en compartiments spécifiques à chacune des zones éco-climatique de l'île et de les mettre en relation par les mouvements commerciaux d'animaux. A priori, la pratique du *kapsile* reste assez spécifique des hautes terres. Une évaluation plus générale des pratiques commerciales de Madagascar pourrait par ailleurs mettre en avant d'autres pratiques commerciales ou socio-culturelles pouvant avoir une influence sur le risque d'exposition des animaux aux transmissions de pathogènes.

4.2.4. Stratégies de contrôle

Peu de travaux ont jusqu'ici été développés autour de la modélisation de la circulation de la FVR et des risques d'émergence associés (Métras et al., 2011).

Le concept et la méthode mis en place ici, intègrent des données originales et de nature variée. Nous avons choisi l'association d'un modèle de métapopulations déterministe en compartiment et de données spatialisées, peu courante, justement parce qu'elle permet de prendre en compte de nombreuses données empiriques. Notre modèle, même s'il pourrait encore être amélioré par l'apport de données complémentaires, permet donc une bonne compréhension des mécanismes de transmission de la FVR en écosystème tempéré et montagneux. Son utilisation à des fins de mise en place de stratégies de contrôle et de surveillance tel que la vaccination reste envisageable (Métras et al., 2013) même si le contexte économique malgache ne semble pas en faveur de la mise en place de telles stratégies. Ce modèle, mis en place et calibré avec des données issues d'un contexte d'émergence, pourrait toutefois être adapté à des zones au contexte éco-climatique proche. Une application au contexte hexagonal ou d'outre-mer français (en particulier Mayotte (Cêtre-Sossah et al., 2012)) ou encore à d'autres régions africaines où le virus circule sans que les mécanismes de transmission n'aient été clairement identifiés pourrait être envisagée.

Si l'avènement des transports a favorisé les échanges commerciaux et les mouvements de populations, l'accompagnement par les changements climatiques globaux aura sans conteste permis l'implantation des vecteurs potentiels dans des zones où ces vecteurs n'existaient pas auparavant. De l'ensemble de ces changements découle une propagation rapide et durable des maladies, notamment celles à transmission vectorielle (Lounibos, 2002). Les incursions récentes du chikungunya et de la dengue en France et en Europe depuis 2010 (InVS, 2010) ainsi que

l'implantation du moustique tigre (*Ae. albopictus*), vecteurs reconnus de la FVR (Turell et al., 1988), dans le Sud de la France pousse à la vigilance face aux maladies émergentes. Par ailleurs la complexité du cycle épidémiologique de la FVR et la présence de nombreuses espèces vectorielles potentielles sur le territoire encourage l'approfondissement des connaissances actuelles. Le risque d'apparition et de développement d'une épizootie de FVR a été jugé « négligeable à faible » par l'AFSSA en 2005, les conséquences d'une telle introduction étant jugées « modérées à élevées » (AFSSA, 2005). Selon ce même rapport, le risque d'introduction du virus serait lié à la globalisation du commerce de viande et d'animaux sur pieds. Il est par ailleurs probable qu'après introduction du VFVR, les mouvements intra-hexagonaux de ruminants (tout particulièrement ceux de bovins) permettraient sa rapide propagation. La FVR pourrait alors se traduire d'emblée par une épizootie. Dans de telles conditions, nous pouvons nous demander dans quelle mesure les réseaux et outils de surveillance de la mortalité et des avortements français permettraient de détecter une introduction du VFVR dans l'hexagone, et en combien de temps ? Une analyse de la sensibilité des réseaux et outils de surveillance actuellement en place pourrait être envisagée grâce au modèle proposé ici, après adaptation aux conditions environnementales de l'hexagone, afin d'analyser le risque d'épizootie et de simuler sa diffusion dans le cheptel de ruminants français, ainsi que d'évaluer la détection d'une épizootie de VFVR par les dispositifs de surveillance en place.

Liste des figures

Figure 1.1 : Effets directs et indirects des changements climatiques	19
Figure 1.2 : Zones de circulation endo-épidémique du VFVR	21
Figure 1.3: Les genres de la famille des Bunyaviridae	22
Figure 1.4 : Virus de la fièvre de la Vallée du Rift	23
Figure 1.5 : Evolution de la maladie chez le bétail et l'Homme	24
Figure 1.6 : Virémie et persistance des anticorps dans le sang après une infection virale de FVR chez l'animal	26
Figure 1.7 : Cycle épidémiologique de la FVR.....	29
Figure 1.8 : L'agriculture des hautes terres	40
Figure 1.9 : Localisation du village Anjozorobe et des marchés de bovins qui approvisionnent la zone d'étude et les villages suivis.	41
Figure 1.10 : Structure du paysage rizicole de la zone d'étude.....	43
Figure 2.1 : Structure du réseau de flux de bovins de la commune Ambongamarina en 2009-2010..	59
Figure 2.2 : Saisonnalité agricole et commerciale au sein de la zone d'étude.....	60
Figure 3.2: Réseaux de contacts village-village et village-rizières dans la commune Ambongamarina en 2009-2010.	77
Figure 3.3: Taux de séroprévalence observés et prédits dans les villages de la zone d'étude en 2009.	80
Figure 4.1 : Schéma conceptuel des interactions favorables à la circulation du VFVR en écosystème tempéré et montagneux.	124
Figure 4.2 : Description du fonctionnement de l'écosystème tempéré et montagneux de la zone d'étude.....	124

Liste des tables

Tableau 1.1: Sensibilité des espèces au VFVR et infections (naturelles et expérimentales) de la faune sauvage.	31
Tableau 1.2 : Les vecteurs ayant été trouvés infectés par le VFVR dans la nature.....	32

Liste des Annexes

Annexe 1 : L'Analyse des Réseaux Sociaux (SNA).....	157
Annexe 2 : Enquêtes et Epidémiologie participative.....	158
Annexe 3 : Modèle déterministe à compartiments.....	159

Références

- Abd El-Rahim, I. H., El-Hakim, U. and Hussein, M., 1999. An epizootic of Rift Valley fever in Egypt in 1997. *Rev. sci. tech.*, 18: 741-748.
- Abdo-Salem, S., 2004. Epidémiologie de la fièvre de la Vallée du Rift au Yemen (région de Tihama). DEA, Université de Liège.
- Abdo-Salem, S., Waret-Szkuta, A., Roger, F., Olive, M. M., Saeed, K. and Chevalier, V., 2011. Risk assessment of the introduction of Rift Valley fever from the Horn of Africa to Yemen via legal trade of small ruminants. *Trop Anim Health Prod*, 43: 471-480.
- Accardi, L., Prehaud, C., Di Bonito, P., Mochi, S., Bouloy, M. and Giorgi, C., 2001. Activity of Toscana and Rift Valley fever virus transcription complexes on heterologous templates. *JGV*, 82: 781-785.
- Acha, P. A. and Szyfres, B., 2005. Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et à l'animal. Ed. OIE, Paris.
- Adam, A. A., Karsany, M. S. and Adam, I., 2010. Manifestations of severe Rift Valley fever in Sudan. *Int. J. Infect. Dis*, 14: 179-180.
- AFSSA, 2005. Rapport sur l'évaluation du risque d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique. AFSSA, Maisons-Alfort.
- Ahmad, K., 2000. More deaths from Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen. *Lancet*, 356: 1422.
- Ahmed Kamal, S., 2011. Observations on Rift Valley fever virus and vaccines in Egypt. *Virol J*, 8: 532.
- Andriamandimby, S. F., Randrianarivo-Solofoniaina, A. E., Jeanmaire, E. M., Ravololomanana, L., Razafimanantsoa, L. T., Rakotojoelinandrasana, T., Razainirina, J., Hoffmann, J., Ravalohery, J. P., Rafisandratantsoa, J. T., Rollin, P. E. and Reynes, J. M., 2010. Rift Valley fever during rainy seasons, Madagascar, 2008 and 2009. *Emerg Infect Dis*, 16: 963-970.
- Antonis, A. F., Kortekaas, J., Kant, J., Vloet, R. P., Vogel-Brink, A., Stockhofe, N. and Moormann, R. J., 2013. Vertical transmission of rift valley fever virus without detectable maternal viremia. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 13: 601-606.
- Anyamba, A., Linthicum, K. J., Small, J., Britch, S. C., Pak, E., DeLaRocque, S., Formenty, P., Hightower, A. W., Breiman, R. F., Chretien, J.-P., Tucker, C. J., Schnabel, D., Sang, R., Haagsma, K., Latham, M., Lewandowski, H. B., Osman Magdi, S., Mohamed, M. A., Nguku, P. M., Reynes, J.-M. and Swanepoel, R., 2010. Prediction, assessment of the Rift Valley fever activity in East and Southern Africa 2006-2008 and possible vector control strategies. *Am J Trop Med Hyg*, 83: 43-51.
- Aradaib, I. E., Erickson, B. R., Elageb, R. M., Khristova, M. L., Carroll, S. A., Elkhidir, I. M., Elbashir, M. I. and Nichol, S. T., 2013. Rift Valley fever, Sudan, 2007 and 2010. *Emerg Infect Dis*, 19: 246-253.
- Archer, B. N., Weyer, J., Paweska, J., Nkosi, D., Leman, P. A., Tint, K. S. and Blumberg, L., 2011. Outbreak of Rift Valley fever affecting veterinarians and farmers in South Africa, 2008. *S Afr Med J*, 101: 263-266.
- Baldacchino, F., Muenworn, V., Desquesnes, M., Desoli, F., Charoenviriyaphap, T. and Duvallet, G., 2013. Transmission of pathogens by *Stomoxys* flies (Diptera, Muscidae): a review. *Parasite*, 20: 26.
- Balenghien, T., Cardinale, E., Chevalier, V., Elissa, N., Failloux, A.-B., Jean José Nipomichene, T. N., Nicolas, G., Rakotoharinome, V. M., Roger, M. and Zumbo, B., 2013. Towards a better understanding of Rift Valley fever epidemiology in the South-West of the Indian Ocean. *Vet Res*, 44: 78.
- Barnard, B. J. and Botha, M. J., 1977. An inactivated Rift Valley fever vaccine. *JSAVA*, 48: 45-48.
- Beaumont, M. A., Zhang, W. and Balding, D. J., 2002. Approximate Bayesian computation in population genetics. *Genetics*, 162: 2025-2035.
- Besselaar, T. G. and Blackburn, N. K., 1991. Topological mapping of antigenic sites on the Rift Valley fever virus envelope glycoproteins using monoclonal antibodies. *Arch Virol*, 121: 111-124.
- Bird, B. H., Albariño, C. G., Hartman, A. L., Erickson, B. R., Ksiazek, T. G. and Nichol, S. T., 2008. Rift Valley Fever Virus Lacking the NSs and NSm Genes Is Highly Attenuated, Confers Protective Immunity from

- Virulent Virus Challenge, and Allows for Differential Identification of Infected and Vaccinated Animals. *J Virol*, 82: 2681–2691.
- Bird, B. H., Khristova, M. L., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G. and Nichol, S. T., 2007. Complete genome analysis of 33 ecologically and biologically diverse Rift Valley fever virus strains reveals widespread virus movement and low genetic diversity due to recent common ancestry. *J Virol*, 81: 2805–2816.
- Bird, B. H., Ksiazek, T. G., Nichol, S. T. and MacLachlan, N. J., 2009. Rift Valley fever virus. *JAVMA*, 234: 883–893.
- Black, P. and Nunn, M., 2009. Impact of climate changes and environmental changes on emerging and re-emerging disease and animal production. OIE, Paris.
- Boiro, I., Konstantinov, O. K. and Numerov, A. D., 1987. Isolation of Rift Valley fever virus from bats in the Republic of Guinea. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, 80: 62–67.
- Bouloy, M. and Weber, F., 2010. Molecular Biology of Rift Valley Fever Virus. *Open Virol J*, 4: 8–14.
- Brennan, B., Welch, S. R., McLees, A. and Elliott, R. M., 2011. Creation of a Recombinant Rift Valley Fever Virus with a Two-Segmented Genome. *J Virol*, 85: 10310–10318.
- Carroll, S. A., Reynes, J. M., Khristova, M. L., Andriamandimby, S. F., Rollin, P. E. and Nichol, S. T., 2011. Genetic evidence for Rift Valley fever outbreaks in Madagascar resulting from virus introductions from the East African Mainland rather than enzootic maintenance. *J. Virol*, 85: 6162–6167.
- Cêtre-Sossah, C. and Albina, E., 2009. Rift Valley fever: veterinary aspects and impact for human health. *Med Trop*, 69: 358–361.
- Cêtre-Sossah, C., Pédarrieu, A., Guis, H., Defernez, C., Bouloy, M., Favre, J., Girard, S., Cardinale, E. and Albina, E., 2012. Prevalence of Rift Valley fever among ruminants, Mayotte. *Emerg Infect Dis*, 18: 972–975.
- Charron, M. V. P., Balenghien, T., Seegers, H., Langlais, M. and Ezanno, P., 2013. How much can diptera-borne viruses persist over unfavourable seasons? *PLoS One*, 8: e74213.
- Chevalier, V., De La Rocque, S., Baldet, T., Vial, L. and Roger, F., 2004. Epidemiological processes involved in the emergence of vector-borne diseases: West Nile fever, Rift Valley fever, Japanese encephalitis and Crimean Congohaemorrhagic fever. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 23: 535–556.
- Chevalier, V., Lancelot, R., Thiongane, Y., Sall, B., Diaité, A. and Mondet, B., 2005. Rift Valley fever in small ruminants, Senegal, 2003. *Emerg Infect Dis*, 11: 1693–1700.
- Chevalier, V., Martin, V., DeLaRocque, S. and Roger, F., 2008. Combating and predicting Rift Valley fever: a scientific and geopolitic challenge for the future?, in: Scheld, W. M., Hammer, S. M. and Hughes, J. M., *Emerging Infections 8*. Washington : ASM Press, 189–212.
- Chevalier, V., Rakotondrafara, T., Jourdan, M., Heraud, J. M., Andriamanivo, H. R., Durand, B., Rollin, P. E. and Rakotondravao, R., 2011. An Unexpected recurrent transmission of Rift Valley fever virus in cattle in a temperate and mountainous area of Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis*, 5: e1423.
- Chevalier, V., Thiongane, Y. and Lancelot, R., 2009. Endemic transmission of Rift Valley fever in Senegal. *Transbound Emerg Dis*, 56: 372–374.
- Clerc, Y., Rodhain, F., Digoutte, J. P., Albignac, R. and Coulanges, P., 1982. Le programme exploratoire arbovirus de l'Institut Pasteur de Madagascar: bilan 1976–1980. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 49: 65–78.
- Craig, D. E., Thomas, W. J. and DeSanctis, A. N., 1967. Stability of Rift Valley fever virus at 4°C. *J Appl Microbiol*, 15: 446–447.
- Daubney, R., Hudson, J. and Garnham, P. C., 1931. Enzootic hepatitis or Rift Valley fever: an undescribed disease of sheep, cattle and man from east Africa. *J. Pathol. Bacteriol*, 34: 545–579.
- Davies, F. G. and Karstad, L., 1981. Experimental infection of the African buffalo with the virus of Rift Valley fever. *Trop Anim Health Prod*, 13: 185–188.
- Davies, F. G. and Martin, V., 2003. Recognizing Rift Valley fever. FAO, Rome, Italy.
- DeFranco, A., Robertson, M., Locksley, R. and Cunin, R., 2009. Immunité: La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Ed. De Boeck, Bruxelles. 365.

- DeLaRocque, S., Rioux, J. A. and Slingenbergh, J., 2008. Climate change: effects on animal disease systems and implications for surveillance and control. *Rev sci tech OIE*, 27: 339-354.
- Diallo, M., Lochouarn, L., Ba, K., Sall, A. A., Mondo, M., Girault, L. and Mathiot, C., 2000. First isolation of the Rift Valley fever virus from *Culex poicilipes* (Diptera: Culicidae) in nature. *Am J Trop Med Hyg*, 62: 702-704.
- Diallo, M., Nabeth, P., Ba, K., Sall, A. A., Ba, Y., Mondo, M., Girault, L., Abdalahi, M. O. and Mathiot, C., 2005. Mosquito vectors of the 1998-1999 outbreak of Rift Valley fever and other arboviruses (Bagaza, Sanar, Wesselsbron and West Niles) in Mauritania and Senegal. *Med Vet Entomol*, 19: 119-126.
- Dungu, B., Louw, I., Lubisi, A., Hunter, P., von Teichman, B. and Bouloy, M., 2010. Evaluation of the efficacy and safety of the Rift Valley Fever Clone 13 vaccine in sheep. *Vaccine*, 28: 4581-4587.
- Durand, J. P., Richecoeur, L., Peyrefitte, C., Boutin, J. P., Davoust, B., Zeller, H., Bouloy, M. and Tolou, H., 2002. La fièvre de la Vallée du Rift: infections sporadiques de militaires français hors des zones d'épidémies actuellement connues. *Med Trop*, 62: 291-294.
- EFSA, 2005. The risk of a Rift Valley fever incursion and its persistence within the Community. *The EFSA Journal*, 238: 1-128.
- El Mamy, A. B. O., Baba, M. O., Barry, Y., Isselmou, K., Dia, M. L., Hampate, B., Diallo, M. Y., El Kory, M. O. B., Diop, M., Lo, M. M., Thiongane, Y., Bengoumi, M., Puech, L., Plée, L., Claes, F., De La Rocque, S. and Doumbia, B., 2011. Unexpected Rift Valley fever outbreak, northern Mauritania. *Emerg Infect Dis*, 17: 1894-1896.
- Elliott, R. M., 1996. *Bunyaviridae*. Ed. Plenum Press, New York & London. 333.
- Elliott, R. M., 1997. Emerging Viruses: the Bunyaviridae. *Mol Med*, 3: 572-577.
- Eurostat, 2010. Enquête sur la couverture et l'utilisation des sols: Données sur la couverture et l'utilisation des sols dans l'UE publiées pour la première fois. Communiqués de presse. from http://epp.eurostat.ec.europa.eu/cache/ITY_PUBLIC/1-01102012-BP/FR.PDF.
- Evans, A., Gakuya, F., Paweska, J. T., Rostal, M., Akoolo, L., van Vuren, P. J., Manyibe, T., Macharia, J. M., Ksiazek, T. G., Feikin, D. R., Breiman, R. F. and Kariuki Njenga, M., 2008. Prevalence of antibodies against Rift Valley fever virus in Kenyan wildlife. *Epidemiol Infect*, 136: 1261-1269.
- FAO, 2007. Rift Valley Fever could spread with movement of animals from East Africa. *Empres Watch*, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
- FAO, 2008. Climate models predict increased risk of precipitations in the Horn of Africa for end of 2008. *Empres Watch*, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy.
- FAO, 2011. Rift Valley fever vaccine development, progress and constraints. GF-TADs meeting, Rome, Italy, FAO Animal Production and Health Proceeding.
- FAO, 2012. Rift Valley fever: Vigilance needed in the coming months. *Empres Watch*, 27: December 2012. Rome.
- Favier, C., Chalvet-Monfray, K., Sabatier, P., Lancelot, R., Fontenille, D. and Dubois, M., 2006. Rift valley fever in West Africa: the role of space in endemicity. *Trop. Med. Int. Health*, 11: 1878-1888.
- Faye, O., Diallo, M., Diop, D., Bezeid, E. O., Ba, H., Niang, M., Dia, I., Mohamed, S. A., Ndiaye, K., Diallo, D., Ly, P. O., Diallo, B., Nabeth, P., Simon, F., Lô, B. and Diop, O. M., 2007. Rift Valley fever outbreak with East-Central african virus lineage in Mauritania, 2003. *Emerg Infect Dis*, 13: 1016-1023.
- Faye, O., Fontenille, D., Gaye, O., Sy, N., Molez, J. F., Konate, L., Hebrard, G., Herve, J. P., Trouillet, J., Diallo, S. and Mouchet, J., 1995. Malaria and rice growing in the Senegal River delta (Senegal). *Ann Soc Belg Med Trop*, 75: 179-189.
- Fèvre, E. M., Bronsvoort, B. M. d. C., Hamilton, K. A. and Cleaveland, S., 2006. Animal movements and the spread of infectious diseases. *Trends Microbiol*, 14: 125-131.
- Flick, R. and Bouloy, M., 2005. Rift Valley fever virus. *Curr Mol Med*, 5: 827-834.
- Fontenille, D., Mathiot, C. and Coulanges, P., 1988a. Hemorrhagic fever viruses in Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*, 54: 117-124.

- Fontenille, D., Mathiot, C., Rodhain, F. and Coulanges, P., 1988b. Arboviroses in the region of Nosy-Be, Madagascar. Serologic and entomologic data. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, 81: 58-70.
- Fontenille, D., Traore-Lamizan, M., Diallo, M., Thonnon, J., Digoutte, J. P. and Zeller, H. G., 1998. New Vectors of Rift Valley Fever in West Africa. *Emerg Infect Dis*, 4: 289-293.
- Geering, W., Davis, F. G. and Martin, V., 2002. Preparation of Rift Valley fever contingency plans. Food and Agriculture Organization of the UN (FAO), Rome.
- Gerdes, G. H., 2004. Rift Valley fever. *Rev Sci Tech*, 23: 613-623.
- Gerrard, S. R. and Nichol, S. T., 2007. Synthesis, proteolytic processing and complex formation of N-terminally nested precursor proteins of the Rift Valley fever virus glycoproteins. *Virology*, 357: 124-133.
- Goddard, L. B., Roth, A. E., Reisen, W. K. and Scott, T. W., 2003. Vertical transmission of West Nile Virus by three California *Culex* (Diptera: Culicidae) species. *J Med Entomol*, 40: 743-746.
- Goodman, S. M., Raselimanana, A. P. and Wilmé, L., 2007. Inventaires de la faune et de la flore du couloir forestier d'Anjozorobe-Angavo, Analamerana et Andavakoera. Ed. Sciences biologiques. Recherche pour le développement., Antananarivo, Madagascar. 216.
- Gurevitz, S. A. and Spak, C. W., 2012. 33-Years-Old Liver transplant recipient returns from hunting trip in Sudan with intermittent fevers and gross hematuria. *Lab Medicine*, 43: 3-6.
- Hanafi, H. A., Fryauff, D. J., Saad, M. D., Soliman, A. K., Mohareb, E. W., Medhat, I., Zayed, A. B., Szumlas, D. E. and Earhart, K. C., 2011. Virus isolations and high population density implicate *Culex antennatus* (Becker) (Diptera: Culicidae) as a vector of Rift Valley Fever virus during an outbreak in the Nile Delta of Egypt. *Acta Trop*, 119: 119-124.
- Heinrich, N., Saathoff, E., Weller, N., Clowes, P., Kroidl, I., Ntinginya, E., Machibya, H., Maboko, L., Loëscher, T., Dobler, G. and Hoelscher, M., 2012. High seroprevalence of Rift Valley fever and evidence for endemic circulation in Mbeya Region, Tanzania, in a cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*, 6: e1557.
- Heise, M. T., Whitmore, A., Thompson, J., Parsons, M., Grobbelaar, A. A., Kemp, A., Paweska, J. T., Madric, K., White, L. J., Swanepoel, R. and Burt, F. J., 2009. An alphavirus replicon-derived candidate vaccine against Rift Valley fever virus. *Epidemiol Infect*, 137: 1309-1318.
- Ikegami, T., 2012. Molecular biology and genetic diversity of Rift Valley fever virus. *Antiviral Res*, 95: 293-310.
- Ikegami, T. and Makino, S., 2011. The Pathogenesis of Rift Valley Fever. *Viruses*, 3: 493-519.
- InVS, 2010. *Aedes albopictus* en France métropolitaine. from http://www.infectio-lille.com/Fichiers_infectio-lille/congres/JRPI2010/JRPI2010-SQUARES.pdf.
- Jeanmaire, E. M., Rabenarivahiny, R., Biarmann, M., Rabibisoa, L., Ravaomanana, F., Randriamparany, T., Andriamandimby, S. F., Squarizoni Diaw, C., Fenozara, P., DeLaRocque, S. and Reynes, J. M., 2011. Prevalence of Rift Valley fever infection in ruminants in Madagascar after the 2008 outbreak. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 11: 395-402.
- Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L. and Daszak, P., 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451: 990-993.
- Jupp, P. G. and Cornel, A. J., 1988. Vector competence tests with Rift Valley fever virus and five South African species of mosquito. *J Am Mosq Control Assoc*, 4: 4-8.
- Jupp, P. G., Kemp, A., Grobbelaar, A., Lema, P., Burt, F. J., Alahmed, A. M., Al Mujalli, D., Al Khamees, M. and Swanepoel, R., 2002. The 2000 epidemic of Rift Valley fever in Saudi Arabia: mosquito vector studies. *Med Vet Entomol*, 16: 245-252.
- Kokernot, R. H., Heymann, C. S., Muspratt, J. and Wolstenholme, B., 1957. Studies on arthropod-borne viruses of Tongaland. V. Isolation of Bunyamwera and Rift Valley fever viruses from mosquitoes. *S Afr J Sci*, 22: 71-80.

- Ksiazek, T. G., Jouan, A., Meegan, J. M., Le Guenno, B., Wilson, M. L., Peters, C. J., Digoutte, J. P., Guillaud, M., Merzoug, N. O. and Touray, E. M., 1989. Rift Valley fever among domestic animals in the recent West African outbreak. *Res Virol*, 140: 67-77.
- LaBeaud, D. A., Muchiri, E. M., Ndlovu, M., Mwanje, M. T., Muiruri, S., Peters, C. J. and King, C. H., 2008. Interepidemic Rift Valley fever virus seropositivity, Northeastern Kenya. *Emerg Infect Dis*, 14: 1240-1246.
- Lancelot, R., Gonzalez, J. P., Leguenno, B., Diallo, B. C., Gandega, Y. and Guillaud, M., 1989. Epidémiologie descriptive de la fièvre de la Vallée du Rift chez les petits ruminants dans le Sud de la Mauritanie après l'hivernage. *Rev Elev Med Vet Pays Trop*, 42: 485-491.
- Lefèvre, P. C., Blancou, J. and Chermette, R., 2003. Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes. Généralités. Maladies virales. Ed. Lavoisier, Londres. Paris. New York. 764.
- Linthicum, K. J., Anyamba, A., Sithipraasasna, R. and Tucker, C. J., 2008. Effects of environmental factors on the ability of mosquitoes to transmit arboviruses. *FMCA Technical Bulletin*, 8: 24-26.
- Linthicum, K. J., Anyamba, A., Tucker, C. J., Kelley, P. W., Myers, M. F. and Peters, C. J., 1999. Climate and satellite Indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science*, 285: 397-400.
- Linthicum, K. J., Davies, F. G., Kairo, A. and Bailey, C. L., 1985. Rift Valley fever virus (family: Bunyaviridae, genus: Phlebovirus). Isolations from Diptera collected during interepizootic period in Kenya. *J Hyg (Lond)*, 95: 197-209.
- Linthicum, K. J., Logan, T. M., Bailey, C. L., Dohm, D. J. and Moulton, J. R., 1989. Transstadial and horizontal transmission of Rift Valley fever virus in *Hyalomma truncatum*. *Am J Trop Med Hyg*, 41: 491-496.
- Liu, X., Rohr, J. R. and Li, Y., 2013. Climate, vegetation, introduced hosts and trade shape a global wildlife pandemic. *Proc R Soc B*, 280:
- Logan, T. M., Linthicum, K. J., Davies, F. G., Binopal, Y. S. and Roberts, C. R., 1991a. Isolation of Rift Valley fever virus from mosquitoes (Diptera: Culicidae) collected during an outbreak in domestic animals in Kenya. *J Med Entomol*, 28: 293-295.
- Logan, T. M., Linthicum, K. J., Thande, P. C., Wagatoh, J. N., Nelson, G. O. and Roberts, C. R., 1991b. Egg hatching of *Aedes* mosquitoes during successive floodings in a Rift Valley fever endemic area in Kenya. *J Am Mosq Control Assoc*, 7: 109-112.
- Lounibos, L. P., 2002. Invasions by insect vectors of human disease. *Ann Rev Entomol*, 47: 233-266.
- Mandell, R. B. and Flick, R., 2010. Rift Valley fever virus: An unrecognized emerging threat? *Hum Vaccin*, 6: 597-601.
- Manore, C. A. and Beechler, B. R., 2013. Inter-epidemic and between-season persistence of Rift Valley Fever: vertical transmission or cryptic cycling? *Transbound Emerg Dis*, 60:
- Mariner, J. C. and Paskin, R., 2000. Manual on participatory epidemiology : methods for the collection of action-oriented epidemiological intelligence. Ed., Rome.
- Martin, V., Chevalier, V., Ceccato, P., Anyamba, A., De Simone, L., Lubroth, J., DeLaRocque, S. and Domenech, J., 2008. The impact of climate change on the epidemiology and control of Rift Valley fever. *Rev. sci. tech*, 27: 413-426.
- Martínez-López, B., Perez, A. M. and Sánchez-Vizcaíno, J. M., 2009. Social network analysis. Review of general concepts and use in preventive veterinary medicine. *Transbound Emerg Dis*, 56: 109-120.
- McIntosh, B. M., 1972. Rift Valley fever. Vector studies in the field. *J S Afr Vet Assoc*, 43: 391-395.
- McIntosh, B. M. and Jupp, P. G., 1981. Epidemiological aspects of Rift Valley fever in South Africa with reference to vectors. *Contrib Epidemiol Biostat*, 3: 92-99.
- McIntosh, B. M., Jupp, P. G., Dos Santos, I. and Barnard, J. H., 1980. Vector studies on Rift Valley fever virus in South Africa. *S Afr Med J*, 58: 127-132.
- Meegan, J. M. and Bailey, C., 1988. Rift Valley fever. In *Arboviruses: epidemiology and ecology*. Ed. Boca Raton: C.D.C. Press.

- Meegan, J. M., Hoogstraal, H. and Moussa, M., 1979. An epizootic of Rift Valley fever in Egypt in 1977. *Vet Rec*, 105: 124-125.
- Meegan, J. M., Watten, R. H. and Laughlin, L. W., 1981. Clinical experience with Rift Valley fever in humans during the 1977 Egyptian epizootic. *Contrib Epidemiol Biostat*, 3: 114–123.
- Métrás, R., Baguelin, M., Edmunds, W. J., Thompson, P. N., Kemp, A., Pfeiffer, D. U., Collins, L. M. and White, R. G., 2013. Transmission Potential of Rift Valley Fever Virus over the Course of the 2010 Epidemic in South Africa. *Emerg Infect Dis*, 19: 916-924.
- Métrás, R., Collins, L. M., White, R. G., Alonso, S., Chevalier, V., Thuranira-McKeever, C. and Pfeiffer, D. U., 2011. Rift Valley Fever Epidemiology, Surveillance, and Control: What Have Models Contributed? *Vector Borne Zoonotic Dis*, 11: 761-771.
- Métrás, R., Porphyre, T., Pfeiffer, D. U., Kemp, A., Thompson, P. N., Collins, L. M. and White, R. G., 2012. Exploratory Space-Time Analyses of Rift Valley Fever in South Africa in 2008–2011. *PloS Neg Trop Dis*, 6: e1808.
- Midega, J. T., Mbogo, C. M., Mwambi, H., Wilson, M. D., Ojwang, G., Mwangangi, J. M., Nzovu, J. G., Githure, J. I., Yan, G. and Beier, J. C., 2007. Estimating Dispersal and Survival of *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus* Along the Kenyan Coast by Using Mark–Release–Recapture Methods. *J Med Entomol*, 44: 923-929.
- Mondet, B., Diaïté, A., Ndione, J. A., Fall, A. G., Chevalier, V., Lancelot, R., Ndiaye, M. and Ponçon, N., 2005. Rainfall patterns and population dynamics of *Aedes (Aedimorphus) vexans arabiensis*, Patton 1905 (Diptera: Culicidae), a potential vector for Rift Valley fever virus in Senegal. *J Vector Ecol*, 30: 102-106.
- Morens, D. M., Folkers, G. K. and Fauci, A. S., 2004. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, 430: 242-249.
- Morvan, J., Fontenille, D., Saluzzo, J. F. and Coulanges, P., 1991a. Possible Rift Valley fever outbreak in man and cattle in Madagascar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 85: 108.
- Morvan, J., Lesbordes, J. L., Rollin, P. E., Mouden, J. C. and Roux, J., 1992a. First fatal human case of Rift Valley fever in Madagascar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 86: 320.
- Morvan, J., Rollin, P. E., Laventure, S., Rakotoarivony, I. and Roux, J., 1992b. Rift Valley fever epizootic in the central highlands of Madagascar. *Res Virol*, 143: 407-415.
- Morvan, J., Rollin, P. E., Laventure, S. and Roux, J., 1992c. Duration of immunoglobulin M antibodies against Rift Valley fever virus in cattle after natural infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 86: 675.
- Morvan, J., Rollin, P. E. and Roux, J., 1992d. Situation de la fièvre de la Vallée du Rift a Madagascar en 1991. Enquêtes séro-épidémiologiques chez les bovins. *Rev Elev Med Vet Pays Trop*, 45: 121-127.
- Morvan, J., Saluzzo, J.-F., Fontenille, D., Rollin, P. E. and Coulanges, P., 1991b. Rift Valley fever on the east coast of Madagascar. *Res Virol*, 142: 475–482.
- Mulligan, E. J., 1937. Rift Valley fever. Annual report of the veterinary department, Nairobi, Kenya.
- Munyua, P., Murithi, R. M., Wainwright, S., Githinji, J. W. K., Hightower, A. W., Mutonga, D., Macharia, J. M., Ithondeka, P. M., Musaa, J. O., Breiman, R. F., Bloland, P. and Njenga, M. K., 2010. Rift Valley fever outbreak in livestock in Kenya 2006–2007. *Am J Trop Med Hyg*, 83: 58-64.
- Murray, K. A. and Daszak, P., 2013. Human ecology in pathogenic landscapes: two hypotheses on how land use change drives viral emergence. *Curr Opin Virol*, 3: 79-83.
- Mwaengo, D., Lorenzo, G., Iglesias, J., Warigia, M., Sang, R., Bishop, R. P. and Brun, A., 2012. Detection and identification of Rift Valley fever virus in mosquito vectors by quantitative real-time PCR. *Virus Res*, 169 137-143.
- Naphy, W. and Spicer, A., 2003. La peste noire 1345-1370, Grandes peur et épidémies. Ed. Broché. 150.
- Nchu, F. and Rand, A., 2013. Rift Valley fever outbreaks: Possible implication of *Hyalomma truncatum* (Acari: Ixodidae). *African Journal of Microbiology Research*, 7: 3891-3894.
- Neumann, G., Noda, T. and Kawaoka, Y., 2009. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*, 459: 931-939.

- Newman, M. E. J., 2002. Spread of epidemic disease on networks. *Phys Rev E*, 66: 016128.
- Newman, M. E. J., 2005. A measure of betweenness centrality based on random walks. *Social Netw.*, 27: 39-54.
- Nicolas, G., Durand, B., Duboz, R., Rakotondravao, R. and Chevalier, V., 2013. Description and analysis of the cattle trade network in the Madagascar highlands: potential role in the diffusion of Rift Valley fever virus. *Acta Trop*, 126: 19-27.
- Oelofsen, M. J. and Van der Ryst, E., 1999. Could bats act as reservoir hosts for Rift Valley fever virus? *Onderstepoort J Vet Res*, 66: 51-54.
- OIE, 2013. Rift Valley fever, Senegal. *WAHID weekly disease information*, 26:
- Olive, M.-M., Goodman, S. M. and Reynes, J.-M., 2012. The role of wild mammals in the maintenance of Rift Valley fever virus. *J Wildl Dis*, 48: 241–266.
- Olive, M. M., Razafindralambo, N., Andrianaiivo Barivelo, T., Rafisandratantsoa, J.-T., Soarimalala, V., Goodman, S. M., Rollin, P. E., Heraud, J.-M. and Reynes, J.-M., 2013. Absence of Rift Valley Fever Virus in Wild Small Mammals, Madagascar. *Emerg Infect Dis*, 19:
- Ortiz-Pelaez, A., Ashenafi, G., Roger, F. and Waret-Szkuta, A., 2012. Can Geographical Factors Determine the Choices of Farmers in the Ethiopian Highlands to Trade in Livestock Markets? *PloS One*, 7: e30710.
- Pagabeleguem, S., Sangare, M., Bengaly, Z., Akoudjin, M., Belem, A. M. and Bouyer, J., 2012. Climate, cattle rearing systems and African Animal Trypanosomosis risk in Burkina Faso. *Plos One*, 7: e49762.
- Paweska, J. T., Weyer, J., van Vuren, P. J., Kemp, A., le Roux, C., Leman, P., Grobbelaar, A., Archer, B., Thomas, J., Last, R., de Klerk, G., Pienaar, H., Blumberg, L. and Swanepoel, R., 2010. Update on the 2010 Rift Valley fever outbreak in South Africa. *ArboZoonet News*, 5: 7-13. Available on: http://www.arbo-zoo.net/data/arbozoonet-news_No15.pdf.
- Pépin, M., 2011. Rift Valley fever. *Med Mal infect*, 41: 322-329.
- Pépin, M., Bouloy, M., Bird, B. H., Kemp, A. and Paweska, J. T., 2010. Rift Valley fever virus (Bunyaviridae: Phlebovirus): an update on pathogenesis, molecular epidemiology, vectors, diagnostics and prevention. *Vet Res*, 41: 61.
- Plyusnin, A. and Elliott, R. M., 2011. *Bunyaviridae: Molecular and Cellular Biology*. Ed. Caister Academic Press, Wymondham, United Kingdom. 250.
- ProMed, 2007. Rift Valley fever, human, bovine - Comoros, RFI. from <http://www.promedmail.org/?archiveid=20071129.3855>.
- R Development Core Team, 2011. *R: A language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing. Available on: <http://www.R-project.org>
- Rakotoarivelo, R. A., Andrianasolo, R., Razafimahefa, S. H., Randremandranto Razafimbelo, N. S. and Randria, M. J. D., 2011. Les formes graves de la fièvre de la vallée de Rift pendant l'épidémie à Madagascar. *Med Mal infect*, 41: 318-321.
- Ratovonjato, J., Olive, M.-M., Tantely, L. M., Andrianaiivolambo, L., Tata, E., Razainirina, J., Jeanmaire, E. M., Reynes, J.-M. and Elissa, N., 2010. Detection, Isolation, and Genetic Characterization of Rift Valley Fever Virus from *Anopheles* (*Anopheles*) *coustani*, *Anopheles* (*Anopheles*) *squamosus*, and *Culex* (*Culex*) *antennatus* of the Haute Matsiatra Region, Madagascar. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 11: 753-759.
- Ringot, D., Durand, J. P., Toulou, H., Boutin, J. P. and Davoust, B., 2004. Rift Valley fever in Chad. *Emerg Infect Dis*, 10: 945-947.
- Rodhain, F., Petter, J. J., Albignac, R., Coulanges, P. and Hannoun, C., 1985. Arboviruses and lemurs in Madagascar: experimental infection of *Lemur fulvus* with yellow fever and West Nile viruses. *Am J Trop Med Hyg*, 34: 816-822.
- Roger, M., Girard, S., Fahaoudine, A., Halifa, M., Bouloy, M., Cêtre-Sossah, C. and Cardinale, E., 2011. Rift Valley fever in Ruminants, Republic of Comoros, 2009. *Emerg Infect Dis*, 17: 1319-1320.

- Rostal, M. K., Evans, A. L., Sang, R., Gikundi, S., Wakhule, L., Munyua, P., Macharia, J., Feikin, D. R., Breiman, R. F. and Njenga, M. K., 2010. Identification of potential vectors and detection of antibodies against Rift Valley fever virus in livestock during interepizootic periods. *Am J Vet Res*, 71: 522-526.
- Sall, A. A., De A. Zannotto, P. M., Sène, O. K., Zeller, H. G., Digoutte, J. P., Thiongane, Y. and Bouloy, M., 1999. Genetic Reassortment of Rift Valley Fever Virus in Nature. *J Virol*, 79: 8196-8200.
- Sall, A. A., De A. Zannotto, P. M., Vialat, P., Sene, O. K. and Bouloy, M., 1998a. Origin of 1997-1998 Rift Valley fever outbreak in East Africa. *Lancet*, 352: 1596-1597.
- Sall, A. A., Zannotto, P. M. A., Vialat, P., Sène, O. K. and Bouloy, M., 1998b. Molecular Epidemiology and Emergence of Rift Valley Fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 93: 609-614.
- Sang, R., Kioko, E., Lutomiah, J., Warigia, M., Ochieng, C., O'Guinn, M., Lee, J. S., Koka, H., Godsey, M., Hoel, D., Hanafi, H., Miller, B., Schnabel, D., Breiman, R. F. and Richardson, J., 2010. Rift Valley Fever Virus Epidemic in Kenya, 2006/2007: The Entomologic Investigations. *Am J Trop Med Hyg*, 83: 28-37.
- Seufi, A. M. and Galal, F. H., 2010. Role of Culex and Anopheles mosquito species as potential vectors of Rift Valley fever virus in Sudan outbreak, 2007. *BMC Infect Dis*, 10: 65.
- Shoemaker, T., Boulianne, C., Vincent, M. J., Pezzanite, L., Al-Qahtani, M. M., Al-Mazrou, Y., Khan, A. S., Rollin, P. E., Swanepoel, R., Ksiazek, T. G. and Nichol, S. T., 2002. Genetic analysis of viruses associated with emergence of Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen, 2000-2001. *Emerg Infect Dis*, 8: 1415-1420.
- Sindato, C., Karimuribo, E. and Mboera, L. E. G., 2011. The epidemiology and socio-economic impact of Rift Valley fever epidemics in Tanzania: a review. *Tanzan J Health Res*, 13: 1-16.
- Sissoko, D., Giry, C., Gabriele, P., Tarantola, A., Pettinelli, F., Collet, L., D'Ortenzio, E., Renault, P. and Pierre, V., 2009. Rift Valley fever, Mayotte, 2007-2008. *Emerg Infect Dis*, 15: 568-570.
- Smithburn, K. C., 1949. Rift Valley fever: the neurotropic adaptation of the virus and the experimental use of this modified virus as a vaccine. *Br J Exp Pathol*, 30: 1-16.
- Smithburn, K. C., Haddow, A. J. and Gillett, J. D., 1948. Rift Valley fever. Isolation of the virus from wild mosquitoes. *Br J Exp Pathol*, 29: 107-121.
- Soti, V., Chevalier, V., Maura, J., Bégué, A., Lelong, C., Lancelot, R., Thiongane, Y. and Tran, A., 2013. Identifying landscape features associated with Rift Valley fever virus transmission, Ferlo region, Senegal, using very high spatial resolution satellite imagery. *Int J Health Geogr*, 12: 10.
- Soti, V., Tran, A., Degenne, P., Chevalier, V., Lo Seen, D., Thiongane, Y., Diallo, M., Guégan, J.-F. and Fontenille, D., 2012. Combining Hydrology and Mosquito Population Models to Identify the Drivers of Rift Valley Fever Emergence in Semi-Arid Regions of West Africa. *PLoS Negl Trop Dis*, 6: e1795.
- Ssartirano, G. R., Ribot, J. J. and Puglisi, G., 1990. Accès au marché CEE de viande bovine: l'exemple de Madagascar. FAO. Projet du Fonds européen de développements n° 5100.15.35.052 de "Réhabilitation de trois abattoirs à Madagascar: formation du personnel des abattoirs rénovés et des cadres des services vétérinaires malgaches".
- Stachurski, F., Tortosa, P., Rahajarison, P., Jacquet, S., Yssouf, A. and Huber, K., 2013. New data regarding distribution of cattle ticks in the south-western Indian Ocean islands. *Vet Res*, 44: 79.
- Steyn, J. J. and Shultz, K. H., 1955. Aedes (Ochlerotatus) caballus Theobald, the South African vector of Rift Valley fever virus. *S Afr Med J*, 29: 1114-1120.
- Swanepoel, R., Coetzer, J. A. and Thomson, G. R., 2004. Rift Valley fever, in: Coetzer, J. A. W., Thompson, G. R., Tustin, R. D. and al., (Eds.) *Infectious Diseases of Livestock with Special Reference to Southern Africa*, 2nd ed. Cape Town, South Africa, 1037-1070.
- Tabachnick, W. J., 2009. Challenges in predicting climate and environmental effects on vector-borne disease epistystems in a changing world. *J Exp Biol*, 213: 946-954.
- Tantely, L. M., Rakotoniaina, J.-C., Andrianaivolambo, L., Tata, E., Razafindrasata, F., Fontenille, D. and Elissa, N., 2013. Biology of mosquitoes that are potential vectors of Rift Valley fever virus in different biotopes of the Central highlands of Madagascar. *J Med Entomol*, 50: 603-610.

- Tantely, L. M., Rakotoniaina, J.-C., Tata, E., Andrianaivolambo, L., Fontenille, D. and Elissa, N., 2012. Modification of *Anopheles gambiae* distribution at high altitudes in Madagascar. *J Vector Ecol*, 37: 402-406.
- Thonnon, J., Picquet, M., Thiongane, Y., Lo, M., Sylla, R. and Vercruysse, J., 1999. Rift valley fever surveillance in the lower Senegal river basin: update 10 years after the epidemic. *Trop Med Int Health*, 4: 580-585.
- Toni, T., Welch, D., Strelkowa, N., Ipsen, A. and Stumpf, M. P., 2009. Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *J R Soc Interface*, 6: 187-202.
- Tortosa, P., Pascalis, H., Guernier, V., Cardinale, E., Le Corre, M., Goodman, S. M. and Dellagi, K., 2012. Deciphering arboviral emergence within insular ecosystems. *Infect Genet Evol*, 12: 1333-1339.
- Turell, M. J., Bailey, C. and Beaman, J., 1988. Vector competence of a Houston, Texas strain of *Aedes albopictus* for Rift Valley fever virus. *J Am Mosq Control Assoc*, 4: 94-96.
- Turell, M. J., Linthicum, K. J., Patrican, L., Davies, F. G., Kairo, A. and Bailey, C., 2008. Vector competence of selected African mosquito (Diptera: Culicidae) species for Rift Valley fever virus. *J Med Entomol*, 45: 102-108.
- Turell, M. J., Presley, S. M., Gad, A. M., Cope, S. E., Dohm, D. J., Morrill, J. C. and Arthur, R. R., 1996. Vector competence of Egyptian mosquitoes for Rift Valley fever virus. *Am J Trop Med Hyg*, 54: 136-139.
- Vialat, P., Billecocq, A., Kohl, A. and Bouloy, M., 2000. The S segment of rift valley fever phlebovirus (Bunyaviridae) carries determinants for attenuation and virulence in mice. *J Virol*, 74: 1538-1543.
- von Teichman, B., Engelbrecht, A., Zulu, G., Dungu, B., Pardini, A. and Bouloy, M., 2011. Safety and efficacy of Rift Valley fever Smithburn and Clone 13 vaccines in calves. *Vaccine*, 29: 5771-5777.
- Wasserman, S. and Faust, K., 1994. *Social Network Analysis: Methods and application*. Ed. Cambridge University Press, Cambridge. 825.
- Weinbren, M. P., Williams, M. C. and Haddow, A. J., 1957. A variant of Rift Valley fever virus. *S Afr Med J*, 31: 951-957.
- Won, S., Ikegami, T., Peters, C. J. and Makino, S., 2006. NSm and 78-Kilodalton Proteins of Rift Viral Replication in Cell Culture Valley Fever Virus Are Nonessential for. *J Virol*, 80: 8274.
- Woolhouse, M. E. J., Shaw, D. J., Matthews, L., Liu, W.-C., Mellor, D. J. and Thomas, M. R., 2005. Epidemiological implications of the contact network structure for cattle farms and the 20–80 rule. *Biol Lett*, 1: 350-352.
- Zeller, H. G., 1998. Dengue, arbovirus and migrations in the Indian Ocean. *Bull Soc Pathol Exot*, 91: 56-60.
- Zeller, H. G., Fontenille, D., Traore-Lamizan, M., Thiongane, Y. and Digoutte, J. P., 1997. Enzootic activity of Rift Valley fever virus in Senegal. *Am J Trop Med Hyg*, 56: 265-272.

Remerciements

« Ne laisse jamais personne te dire que tu n'arriveras pas à faire quelque chose [...] Si tu as un rêve... tu dois le protéger. Quand les gens n'arrivent pas à faire quelque chose eux-mêmes, ils te disent que tu n'y arriveras pas non plus. Tu veux quelque chose, tu vas le chercher. Point barre. »

(Chris Gardner, Pursuit of Happyness)

Voici venu le temps des remerciements... Devant ma feuille blanche, il me semble que cette section restera, pour moi, la partie de ce manuscrit la plus difficile à rédiger... Comment peut-on résumer 3 années intenses en quelques lignes, voire quelques pages. Pertinentes et reflétant au mieux la richesse des rencontres et des échanges qui les auront articulées ? Et surtout comment ne pas avoir le sentiment d'oublier des éléments importants ? L'idée étant bien entendu de ne pas rédiger autant de pages qu'en contient ce manuscrit... (même si je vous l'accorde il reste plus court que d'autres ☺) Savoir se contenir, ne pas trop en faire, ni trop en dire, maîtriser ses émotions encore et toujours... « mais en fin de thèse... c'est juste ingérable ! » Je mesure enfin la portée de ces mots aujourd'hui ! (vous auriez pu être plus clairs tout de même ☺) Les mots se bousculent et je ne parviens pas à trouver de réponse simple, ni à exprimer clairement mon ressenti. Finalement, je me repasse le film de ces 3 années... Doigts sur le clavier... plus aucune retenue... le lyrisme m'emporte ! ☺ Cette thèse aura été très riche en émotions et rebondissements... Tour à tour elle m'aura fait vivre peur, joie, contentement, fascination, colère, fous rires, émerveillement, désespoir, enchantement, panique, passion, bonheur, stress, douleur, fierté et j'en passe... et particulièrement au cours des dernières semaines pré-soumission... Elle m'aura fait vivre quantité de premières fois qui ne m'auront certainement pas toutes fait rire sur le coup (et j'ai pourtant le rire facile) mais dont je garde des souvenirs intenses et beaucoup de joie – 1^{er} : pas salsa, café, vin rouge, safari photos en quête d'animaux exotiques et découverte de leur viande ☺, toka gasy, vary maïna et autres spécialités malgaches inoubliables, cyclone, roll over, coups de sabot, bain de boue, galère de brousse, palu, contrebande (dont des accusations de trafic de sang de zébus... halluuuucinant...), attaque à main armée (oui oui le lance roquet et les vols de zébus à la John Wayne je m'en souviens encore...), fouille et interrogatoire musclé à la douane (là j'ai quand même bien failli devenir folle... ou alors je l'étais déjà mais... c'était latent ?! hum mesurez la gravité des séquelles... ☺), la série noire des accidents et annulations en cascade (voiture, vols, trains et plusieurs fois en plus ! ☺) et aussi la 1^{ère} drague électroménagère... (no comment !) J'aurai aussi subi le coup de la panne... en pleine brousse, au milieu de nulle part, sans couverture réseau et le jour de mon anniversaire ! J'avoue avoir pris ça pour une blague... J'en ai beaucoup ri d'ailleurs... mais avaler les 30 km qui nous séparaient du village le plus proche, à travers les rizières, bottes aux pieds, en plein cagnard, avec bagages et glacières des prélèvements sur le dos et avant la tombée de la nuit (4-5h)... m'aura au moins fait comprendre que ce n'en était pas une... oui oui je sais... mais ce n'était pas si flagrant sur le coup... et puis j'avais quand même des compères blagueurs alors... ☺

J'aurai aussi appris à réparer un disque d'embrayage (oui ça existe !!!), à désembourber un véhicule en toutes circonstances, à cuisiner de succulents mets avec 3 fois rien, à rafraîchir mais aussi conserver des bières au frais pendant 1 semaine en absence totale d'électricité, à décapsuler une bière avec l'œil (instant magique), à immobiliser un zébu avec une simple corde et un cure

dent (MacGyver est dans la place ! ☺). Sans compter que j'ai aussi appris à parler malgache (même si le manque de pratique me gagne)...

Je pourrais sans aucun doute continuer ainsi encore longtemps... parce que comme je le dis toujours, l'aventure est sur le chemin ! et que mon chemin à moi... comment dire... fut, comme d'habitude, assez épique ! (mais c'était quand même bien fun pas vrai ?! ☺) Je suis tout de même bien contente d'avoir eu des témoins parce que là... j'ai fait très fort !!! Puis je me rends compte que la question n'est pas celle-ci ! On ne débute généralement pas une thèse complètement par hasard, ni sur un coup de tête... et on ne peut certainement pas la mener à bout sans être entourée de personnes motivées et passionnées qui au détour de leur propre chemin, nous accordent un peu d'attention et nous transmettent leurs savoirs ! Beaucoup de personnes ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse. Depuis sa mise en place à Madagascar jusqu'à l'analyse des données mais aussi dans mon évolution... depuis ma progressive orientation vers la science jusqu'à l'obtention du doctorat. Oui je remonte aussi loin ! La liste, comme vous pouvez vous en douter, est très longue. Dans un souci de justice (j'avoue ne pas réussir à décoller ce petit côté justicier de ma peau... vous ne m'en voulez toujours pas j'espère ?!☺), je ne prendrais pas le risque de citer toutes ces bonnes âmes m'ayant tendu la main pour me rendre compte, trop tard, que j'ai oublié quelqu'un ! Et je sais que cela se produira (mon petit cerveau percé me l'a dit). Toutefois, dans mon désir de « *rendre à César ce qui est à César !* », je commencerais par remercier toutes ces dites bonnes âmes... Il est certain que je ne prends aucun risque... mais ainsi personne n'est oublié... et tout est sans doute bien plus facile que prévu en fin de compte... et en plus, comble du bonheur, je ne vexe personne...☺

Au-delà de la plaisanterie, sachez que je garde en moi tous ces instants et que j'en apprécie toutes leurs valeurs. Un grand merci pour ces moments de partage (en attendant les prochains !).

Malgré l'humour, l'ironie et même la dérision dont j'ai pu faire preuve au cours de ce long périple (parfois peut-être serais-je allée un peu trop loin, si bien que certains n'auront pas tous compris, ni même apprécié... mais tant pis j'en avais besoin !) j'espère que vous aurez compris (en toute simplicité cette fois-ci bien sûr ☺) que votre soutien m'a été précieux et que je chéris chaque instant passé parmi vous. Malgré tout le chemin parcouru, et je sais que certains diront que je suis bien jeune pour tenir de tels propos (mais finalement pas autant qu'ils ne le pensent...), je ne considère pas cette thèse comme une fin en soi... Elle est pourtant à mon sens synonyme de ligne d'arrivée, qui clôtüre une étape difficile qui n'aura duré que trop longtemps... Cette thèse, et son petit goût de revanche, résonneront à jamais en moi comme l'espoir que jamais rien n'est figé et que vouloir fait toute la différence.

« Notre plus grande gloire n'est point de tomber mais de savoir nous relever chaque fois que nous tombons »

Confucius

Je prendrai maintenant le temps de quelques remerciements particuliers. Je m'excuse auprès de ceux qui pourraient se sentir oubliés mais je porte maintenant l'étiquette « scientist » et dois donc par conséquent me montrer synthétique ! Et oui... une dernière blagounette qu'il faudra me pardonner ! ☺ (✍ quelques messages privés sont volontairement nébuleux, je m'en excuse aussi, et ne doute pas que vous saurez les reconnaître et passer outre... et sinon bah... curieux s'abstenir !)

A François Faivre d'Arcier pour m'avoir, si jeune, ouvert les portes de la science. Malgré le peu de temps que nous aurons partagé (même si tout est relatif), tu auras su me transmettre la passion et la curiosité du vivant. Je me souviens encore des scarabées, papillons, abeilles et autres insectes qui tapissaient les murs de ta maison mais aussi des chasses aux champignons à travers les terres ocre du Roussillon (vas comprendre ! la mémoire des enfants est parfois bien étrange !!!). Voici la base sur laquelle je me suis construite.

Un petit paragraphe chargé d'émotions, auquel il ne faut attribuer aucune prétention. Ceux qui le comprendront savent à quel point j'y crois et les miracles que ces quelques mots et la philosophie qui les entoure m'auront permis d'accomplir. A Oscar Wilde et Voltaire. Pour m'avoir fait comprendre que quel que soit sa profondeur, tout précipice peut être franchi !

« Il est des moments où il faut choisir entre vivre sa propre vie pleinement, entièrement, complètement, ou traîner l'existence dégradante [...] que le monde, dans son hypocrisie, nous impose » (Aphorisme, Oscar Wilde).

« Tous les événements s'enchainent dans le meilleur des mondes possible [...] – Cela est bien dit mais il faut cultiver notre jardin maintenant » (Candide ou l'Optimiste, Voltaire).

Au gang des poulets crus ! Les années passent (11 !) mais je ne vous oublie pas ! Je n'oublie pas que vous étiez là ! Je n'oublie pas que vous avez voulu rester, ni que vous êtes toujours là ! Pour tous ces merveilleux moments de rigolades que l'on a partagés ! Pour les doigts espions, les tags, les tartes aux myrtilles et toutes les autres folies qui m'ont permis d'avancer ! Pour les fous rires passés et à venir ! Un immense Broatibroat ! Je vous garde dans mon cœur et me languis de notre prochain rassemblement... Votre *Kiwi* revient en force !



A mes directeurs de thèse, pour leur encadrement, leurs conseils et pour leur confiance tout au long de ces 3 années. Merci de votre patience, votre soutien m'a été précieux !

Didier, merci pour ton temps. Nous n'aurons certes pas eu beaucoup d'interactions mais chacune de nos réunions m'aura été d'une grande aide. Ma fluence verbale me rend bien souvent les choses difficiles et j'aurai parfois eu bien du mal à trouver les mots justes me permettant d'expliquer les détails, certes compliqués, du concept de mon modèle de circulation Rift mais nous nous serons compris ! Merci de tes conseils avisés.



Benoît, Oh grand maître zen ! Mon passage à Maisons-Alfort m'aura beaucoup appris et fait gagner en assurance. Merci pour ta sérénité, ta disponibilité et ta confiance. Merci d'avoir su trouver les mots qui m'ont apaisée en ces derniers instants si éprouvants ! Le monde de la recherche m'ouvre maintenant ses bras et je crois que je vais y plonger (faute de piscine sur la terrasse alforienne) !!!

Véronique, merci de m'avoir fait confiance. Sans ton intervention je ne me serais sans doute pas engagée dans la voie doctorale. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes ou du moins ne pas t'avoir trop déçue... Je reste persuadée que tu auras adoré encadrer un si magnifique chat noir à la plume romanesque ! ☺ Et pour clôturer ces 3 ans : tu auras noté que je bois maintenant du vin rouge ! J'y aurai mis beaucoup d'énergie depuis notre passage à Pretoria mais il est vrai que le travail paie toujours ! ☺

Aux membres de mon jury de thèse. Merci d'avoir accepté de relire mon travail, merci pour votre temps, votre implication et vos remarques constructives.

A tous les éleveurs de la commune Ambongamarina qui ont participé à l'étude et m'ont accordé beaucoup de leur si précieux temps afin de me permettre de réaliser les prélèvements mensuels et la collecte des données. Malgré des débuts difficiles, nous aurons terminé en beauté. Merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement et d'avoir été si généreux. Merci d'avoir partagé votre quotidien avec moi, de m'avoir permis de m'intégrer à votre communauté et de m'en avoir montré et appris les rouages. Vous resterez à jamais dans mon cœur.



A Tafika, pour m'avoir enseigné les rudiments du malgache, pour les bons moments de rigolade au coin de la bouteille de gaz et les galères de brousse. Merci d'avoir su rire de mes blagues et merci d'avoir su rire aussi de mes clashes ! Il faut dire qu'on en aura vu de bien bonnes... mdr J'hésite encore à raconter, de peur de ne pas être crue... Ravie de ne pas avoir subie seule les bains de boue, les accidents en tous genres, les situations absurdes mais finalement tellement drôles et les réparations désastreuses de la voiture et d'avoir pu partager les pauses brochettes, mofogasy et salades de fruits ! Mba ireny maraina mibaliaka... sy ny mangatsika... Misaotra besaka tompoko sy soava tsàra ! (Tu vois, il m'en reste encore un peu finalement !)

A Jaspy, Holy, Diamanto, Eric, Miss Hilda et Tsikivy... Pour les belles conversations, la passion et les belles déclarations. Voici des instants paisibles qui m'auront pourtant marquée.

Il est parfois des moments douloureux qui se révèlent pourtant être à l'origine de changements bénéfiques et de beaucoup de bonheur... voici l'un d'entre eux ! Il y a maintenant 2 ans, je me suis retrouvée dans ce qui doit être la pire des situations pour un thésard... J'étais en début de 2^e année (de thèse ☺), seule à l'autre bout du monde, la phase de terrain touchait à son terme, j'avais déjà quantité de données et j'étais fière de pouvoir dire que le terrain se passait bien et que j'avais déjà bien avancé sur mon 1^{er} chapitre de manuscrit... puis j'ai brusquement tout perdu... ordinateur, données, documents d'identité, photos personnelles et courage ! (on n'imagine jamais vraiment ce que ça fait que de perdre 1 année de souvenirs et de travail ! Je commence pourtant à connaître cette sensation par cœur). Pour la première fois depuis très longtemps, j'ai craqué... mais vous étiez là :

A Dany et Michel. Pour m'avoir ouvert vos bras et avoir su sécher mes larmes. Pour votre générosité et pour tout l'amour que vous m'avez donné, tout en sachant respecter ma retenue. Mais aussi pour les incroyables moments de rigolades qui auront égayé mes instants de doute.

A Serge et Françoise. Voici une rencontre éphémère qui aura pourtant été d'une incroyable intensité... et l'exemple type d'une amitié construite en quelques jours... Oui ça existe et je ne l'aurais sans doute jamais cru avant de la vivre ! Merci d'avoir cru en moi avec autant de ferveur, d'avoir su me dire avec parcimonie tout le bien que vous pensiez de moi et pour m'avoir donné les moyens de rebondir ! L'espace d'un instant j'ai été contrebandière et commerciale (pléonasme certain je vous l'accorde) de génie ! (ça c'est moins commun ☺) Et oui... je sais maintenant dans quoi me recycler si j'échoue en science : social ou commerce, voir un mix des 2 !☺

A Brigitte. Malgré les plus de 10 000 km qui nous séparaient, tu étais là ! Merci pour ton soutien sans faille en cet instant difficile. Merci de ta générosité et de ta douceur. La communication devenu un de mes points fort ! qui l'aurait cru ?! toi ! Cela m'aura pris du temps mais je savoure le résultat... phénoménal !

Certains diront que je suis sauvage... et ils n'auront pas tout à fait tort ! Mais d'autres, et vous en faites partie, ont une vision bien différente... Merci d'être de ceux auprès de qui je ne peux pas me cacher... Malgré tous les obstacles rencontrés, et celui-ci en fait partie, je finis cette thèse et je le fais dans les temps ! C'est en de tels instants que l'on se construit et que l'on accumule force, résilience, courage et énergie nécessaires à l'affrontement de toutes épreuves... Merci d'être ce que vous êtes et merci d'avoir contribué à m'offrir toutes ces qualités. Petite anecdote à part : 2 ans plus tard, il m'arrive de rencontrer des gens en conférences, à travers le monde, qui connaissent l'histoire « du vol d'ordinateur etc... d'une thésarde au cours d'une conférence à Madagascar » et qui la raconte à qui veut l'entendre avec beaucoup d'émotion et de surprise. Et quand je dis : « Oui oui, je connais l'histoire, c'était moi ! »... Je vous laisse imaginer la suite... au final cette sombre histoire m'aura facilité les rencontres... mon plaisir c'est de savoir que j'ai marqué les esprits !!! (mais je l'avoue, j'aurais sans doute préféré qu'on se souvienne de ma présentation ! mais c'est peut-être un peu présomptueux ?!☺)

A Philippe ! Pour ton humour ravageur qui m'aura permis de garder le sourire en toutes circonstances, surtout pendant les extraordinaires voyages non pas de Jules Verne mais des sérums ! Tu fais partie de ceux qui auront compris mes blagounettes et auront su les apprécier ! Un grand merci pour cette collaboration fructueuse tout en bonne humeur (l'espace d'un instant j'ai bien cru faire une 2nd crise d'adolescence !!! ahhh la fin de thèse on en parle beaucoup mais sans jamais rien en dire... en même temps, si j'avais su... je n'aurais pas signé !!! ☺). A travers nos échanges j'aurais beaucoup appris et muri ma vision du monde scientifique. Je te confirme que malgré tes incitations je n'ai pas eu l'envie d'apprendre à jouer aux fléchettes (mais quelle patience !!!☺).

A l'équipe AGIRs. Une pensée spéciale pour :

Flavie et Julien ! Pour avoir cru en moi très tôt et pour m'avoir donné l'opportunité qu'il fallait, au moment précis où j'en avais besoin... Ces mots ne vous inspirent sans doute pas grand-chose, mais sachez qu'ils sont pourtant empreints d'une immense reconnaissance ! Votre passage dans ma vie aura sans aucun doute changé beaucoup de choses...

Betty et Marie-Anne ! Merci de votre soutien logistique ultra efficace et sans faille ! Merci d'avoir subi mes instants zen et anti-stress, mes potions et sorcellerie bio de fin de parcours ! J'en avais un peu marre des « c'est toi qui sens comme ça ?! » J'ai évidemment préféré les « hum ! ça sent super bon et qu'est-ce que c'est agréable quand on passe devant ta porte ! Tu embaumes le couloir ! » ☺.

Le coup de foudre *Dream team* et les belles soirées ! Ravie d'avoir pu être un temps invisible avec vous ! Merci de m'avoir supportée (👉 ☺), d'avoir partagé ma phase euphorique, d'avoir aimé les mêmes musiques trop nulles que moi (et les supers cool aussi ! I don't care...). Merci pour les conversations trottoir et surtout celles qui nous auront blessées... y. Faute de n'avoir pu révolutionner le monde, nous aurons au moins pris de bons fous rires et su brancher le frigo ! (surtout moi du coup... y ☺). Les mots n'étaient certes pas mon fort mais à travers cette période intense et chargée d'émotions j'aurai beaucoup appris ! Je pense avoir su vous transmettre l'essentiel... ma bonne humeur et mon soutien ! Ti cœur (ouais une dernière fois parce que j'étais sincère) je suis très heureuse de t'avoir trouvée même si je regrette d'avoir mis si longtemps... il faut croire que les locaux sont trop grands ! Merci de ta présence même dans les instants difficiles ! Je pourrais sans aucun doute poursuivre encore quelques pages « *just for you* » mais **trop** d'infos valent autant qu'aucune... cette fois j'ai compris, pas vrai ?! Merci pour ces beaux moments !

Daniel et Thomas ! Peut-on dire 3 fins de thèse ?! Avez-vous aimé ce final coloré ?! Parce que moi j'ai aaaaaaadoré le préparer ! ☺ Thomas merci de m'avoir montré comment préparer un **vrai** ptit déj et qu'est-ce que ça soulage de customiser son smartphone ! La phase Tutos m'a coûté cher... gambade dans la forêt, évite les murs et respire à fond... c'est pire après ! :-p Tu veux peut-être profiter de mon stock nature et découverte ?! J'en ai plus besoin... ☺

A l'équipe EPI ! Pour les pauses café-terrasse, galettes, anniversaires et autres prétextes, pour vos sourires et votre bonne humeur, pour ne pas m'avoir empêchée de faire mes blagounettes ensoleillées, pour les weekends d'intégration, colloques-touristiques et nouvelles de lulu la tortue, pour les repas-débats plein d'humour, les échanges de livres et d'avis cinéphiles, les extraordinaires histoires de Sir François conteur hors pair ! Enjoy !!! Pour ces 13 mois et + qui n'auraient jamais dû s'achever... Je vous dirais simplement que grâce à vous j'ai adoré Paris ! Voici l'environnement de travail idéal où quand travail et plaisir ne font plus qu'un ! A quand les lynx ?!

A Dédé et Caline, pour cette belle année de douceur, de fous rires, de conversations philosophiques et pour les belles leçons de vie et de courage ! Je sais maintenant que l'amitié ne connaît pas d'âge ! Un simple merci qui en dit pourtant beaucoup ! Et dire que tu l'avais vu venir... et moi non... merci de toute cette attention !

Aux boys ! 4 ans à parcourir le monde, je reviens et les liens sont encore plus forts ! Que dire de plus ?! Vous êtes juste les meilleurs... l'amitié se mesure en de tels instants !

A mon ti frère ! Simplement parce que tu es toi et que toi + moi faisons des miracles ! Merci d'avoir assumé, même les appels nocturnes de la *Dream Team* ! Une réflexion perso que je partage avec toi : 27... comme le nombre de pays dans l'UE ! ça devait donc forcément conduire à une crise !!! ☺ C'est promis je ne recommence plus... crise d'ado terminée, le positif ?! héhé magique ! Je n'ai pas besoin de l'écrire tu le sais... Et si... on explosait Félix et qu'on allait faire un tour au Collège ?! ☺

A Cyril, Sandra, Chris et Alex ! Pour les supers weekends, les fous rires et les folies ! Pour les levers de soleil sur la Tsiribihina, Give me vola et bien d'autres... Pour les blagues quotidiennes *skype* et les appels des dernières semaines qui m'auront maintenue à flot mais aussi pour les séances de sport endiablées de l'après soumission qui m'auront enfin permis d'évacuer et de guérir ! ☺ Je vous aime ! Chérinette, le bodycombat en fin de thèse t'es sûre ?! rhoooooo c'était de la tuerie, mais si seulement j'avais su avant !!! Prépare la mousse ! ☺ *C'est pas drôle... c'est pire ! <3*

Je dois bien entendu beaucoup à mes parents qui m'ont toujours soutenue et accordé une grande confiance même quand j'étais à l'autre bout du monde dans une situation politique ou climatique difficile. Merci de ne pas m'avoir empêchée de réaliser mes rêves, même ceux qui sont un peu fous... Merci de m'avoir accompagnée au cœur de l'obscur méandre et des difficultés rencontrées en cours de route et merci d'être toujours là. Le tunnel m'est certes éternel mais j'y perçois toujours la lumière... et je continue de croire qu'il n'existe aucune hauteur qui ne puisse être gravie par un Être qui se reconnaît en ses rêves (se sentir sous-estimé voir méprisé et finalement s'en servir pour rebondir toujours plus loin : curiosité, confiance, courage, résilience et constance, voilà le savant mélange acquis tout au long du chemin) ! Je peux aujourd'hui l'affirmer... cette thèse aura eu l'impact recherché, mon deuil est fait ! Ma limite ?! Aucune !

Voici maintenant venu le temps des derniers mots. Ceux qui resteront dans vos mémoires (je ne vous raconte pas... cette pression... l'importance de bien les choisir... de ne pas faire de boulette... bref je me lance...☺). J'ai choisi de rédiger ces remerciements avec mon cœur, sans crainte, honte, ni artifice, les rendant ainsi très personnels et parfois incompréhensibles... Ils sont le reflet de mon évolution au cours de ces 3 années intenses – qui aurait cru que je sois si pipelette hein (oui ok, je m'étais cachée ! j'aime faire des blagues vous l'aurez compris ☺). En m'engageant dans ce projet de thèse, je cherchais à faire mes preuves et à renouer avec mes espoirs et rêves dérobés en cours de route. J'aurais prétendu jusqu'au bout ne pas vouloir changer ma vision optimiste du monde, renoncer à ma force de caractère, ni à ce que je suis... et il m'aura fallu connaître *l'épreuve de la fin de thèse* pour m'apercevoir que le changement était déjà consommé ! Chacune des rencontres survenues en cours de route m'aura permis de faire un pas vers l'acceptation... celle de la perte de contrôle qui m'aura conduite à vivre pleinement l'instant et à m'y abandonner (difficile de contrôler quoique ce soit lorsqu'on travaille en Afrique, dans des conditions souvent déplorables et avec autant de monde) ! Je pensais modeler mon esprit vers la réflexion scientifique et j'aurais cependant trouvé bien plus... le courage et la force de me livrer sans retenue au monde qui m'entoure, sans crainte des blessures qui peuvent en découler ! Voici une prise de conscience acquise dans la tourmente des dernières semaines éprouvantes et une maturité que je ne m'attendais pas à trouver ici. Ne vous y trompez pas, je ne suis pas hors sujet, voici deux qualités indispensables qui m'auront conduit bien plus loin que prévus depuis la collecte des données jusqu'à la communication des résultats... ceux qui m'auront connu auront pu mesurer l'étendue des progrès ! De la flexibilité à la sensibilité pour toujours plus de réactivité ☺ ! Il est à mon sens impossible de recevoir autant et d'y rester imperméable ! Je ferais pourtant très simple (j'ai déjà trop parlé il me semble !)... A chacun d'entre vous, j'espère avoir su vous rendre au moins autant que ce que vous m'avez donné. Un grand merci pour tout ! On passe à l'apéro ?!

« Dans tous les actes, prend conscience de l'instant présent, oublie le poids du passé et la crainte de l'avenir. Évite les questions, les hésitations, les incertitudes. Si tu entends être heureux, sois présent à toi-même, en accord avec le monde qui t'entoure, dans une communion amoureuse et fervente de l'Instant, sans perdre ta lucidité »

Sagesse amérindienne



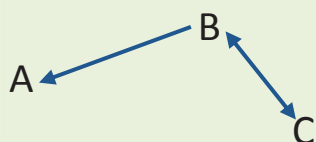
Annexes

ANNEXE 1 : L'ANALYSE DES RESEAUX SOCIAUX (SNA)

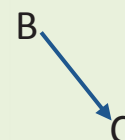
Définition des réseaux:

Un réseau est un ensemble d'unités d'intérêt représenté par des 'nœuds', connectées ou non par un type de relation appelé 'lien'. Un lien entre deux nœuds peut être dirigé ou non dirigé, mais aussi binaire (1 : existence d'un lien ; 0 : absence de lien) ou pondéré selon l'importance du flux que traduit le lien. Le SNA, basé sur la théorie des graphes, permet de qualifier le réseau et de classer les nœuds qui le composent selon des critères spécifiques à cet outil. Contrairement à l'épidémiologie classique qui analyse les comportements individuels, le SNA donne plus de poids aux réseaux de contacts entre les nœuds.

Dans le cadre de cette thèse, les liens sont définis par l'existence ou non (binaire) d'une transaction commerciale de bovin entre les différents nœuds du réseau qui représentent les villages de la zone d'étude. Les liens sont dirigés et traduisent le sens de déplacement de l'animal ayant été l'objet de la transaction commerciale. Par exemple, lorsqu'un bovin est acheté par le village A auprès du village B et qu'un autre bovin du village B est troqué par *kapsile* (symétrique) avec un bovin du village C, le réseau qui en résulte se traduit comme suit (A-B-C) :



Par ailleurs, si la transaction entre les villages B et C était un *kapsile* et dans le cas où celle-ci était initiée par un agro-éleveur du village B avec un autre du village C, le lien (non symétrique) correspondant se traduirait comme suit :



La construction du réseau s'appuie sur la **matrice d'adjacence** qui est une matrice carrée dont la dimension dépend du nombre de nœuds dans le réseau. Les éléments qui la constituent (binaire ou pondéré) dépendent du type de réseau recherché. Ainsi le réseau A-B-C ci-dessus se traduit par la matrice d'adjacence :

a matrice d'adjacence :		A	B	C
A vend à personne (0)	A	0	0	0
B vend à A et C (1)	B	1	0	1
C vend à B (1)	C	0	1	0

Les indices du réseau :

Ces indices peuvent être définis et calculés à l'échelle du réseau ou du nœud. De manière générale l'ensemble des paramètres calculés à l'échelle du nœud peuvent être obtenus à l'échelle du réseau par la moyenne des valeurs à l'échelle du nœud dans le réseau. Les paramètres de centralités du réseau rendent compte de sa connectivité, c'est-à-dire de la facilité avec laquelle l'information (ou le pathogène) peut circuler entre les nœuds du réseau. Une définition simplifiée de ces paramètres, en accord avec la littérature, est donnée ci-dessous (Martínez-López et al., 2009, Newman, 2005, Wasserman&Faust, 1994) :

Le degré d'un nœud est une mesure de centralité qui représente le nombre de chemins connectés avec le nœud. Dans un réseau dirigé, 3 types de degrés peuvent être distingués : le nombre de chemins arrivant au nœud (degré entrant), le nombre de chemins quittant le nœud (degré sortant), et leur somme (degré de Freeman). L'unité des degrés est un nombre de liens. Seul le degré de Freeman fut calculé pour le réseau demandeur de *kapsile*, parce que ses liens sont par définition bidirectionnels.

L'intermédiarité indique combien de fois un nœud se trouve sur le chemin le plus court entre une paire de nœuds quelconque. Elle mesure l'influence d'un nœud sur la propagation de l'information à travers le réseau. L'intermédiarité d'un nœud fut exprimée comme la proportion de chemins les plus courts entre paires de nœud qui traverse le nœud.

L'intermédiarité aléatoire est une adaptation du paramètre d'intermédiarité précédemment défini pour lequel tous les chemins entre les nœuds sont considérés (pas seulement les plus courts même s'il leur donne plus de poids). L'intermédiarité aléatoire d'un nœud est ici exprimée comme une proportion de chemin aléatoire entre paires de nœuds qui traverse le nœud.

Le coefficient d'agrégation (aussi nommé transitivity) est un indicateur de la densité locale. Il mesure la probabilité que les nœuds voisins d'un nœud soient eux même connectés entre eux.

La densité mesure la proportion de chemins existant sur les chemins possibles entre les nœuds du réseau. Elle indique le degré de connectivité d'un réseau.

ANNEXE 2 : ENQUETES ET EPIDEMIOLOGIE PARTICIPATIVE

L'épidémiologie participative est une branche émergente de l'épidémiologie vétérinaire visant à améliorer notre compréhension des circulations de maladies aux seins des populations tout en tenant compte de leurs contextes socioéconomique et environnemental. Elle s'appuie sur des méthodes, des principes et des outils d'observation, de compréhension et de partage et s'imprègne du savoir des populations locales (Mariner&Paskin, 2000). Il s'agit avant tout d'un dialogue interactif, empreint de respect et de confiance mutuels, conduit au sein de la population enquêtée et combinant des informations scientifiques et traditionnelles. L'épidémiologie participative se veut flexible mais structurée et adaptable aux changements de situations. Les sources de données sont multiples ce qui permet un croisement des informations recueillies (amélioration de la qualité et de la fiabilité des informations) ainsi qu'une réaction rapide. Cette technique encourage une attitude positive permettant l'autonomisation de la communauté et se veut complémentaire de l'épidémiologie classique.

Lors du suivi longitudinal mis en place en 2011, le temps dédié aux prises de sang et celui dédié aux interviews semi-structurés étaient pris sur le temps des travaux agricoles des agro-éleveurs ce qui pouvait retarder leurs récoltes et ainsi mettre en danger leur autosuffisance alimentaire. La lourdeur du suivi pouvait donc effrayer certains d'entre eux et les pousser à abandonner rapidement. Ces abandons en cours d'année pouvaient annihiler tout le travail réalisé en amont. Par conséquent, il était nécessaire de rester à l'écoute et très ouvert quant à l'organisation du calendrier de prélèvements. Les négociations préliminaires ont permis d'inclure dans l'étude la majorité des agro-éleveurs sollicités. Ceux-ci étaient très intéressés dans la mesure où nous acceptions de nous plier à leurs horaires de travail, de manière à ne pas empiéter sur leurs obligations quotidiennes. Le calendrier était donc changeant et les interviews organisées telles de petites fêtes venant agrémenter nos échanges. L'épidémiologie participative nous a permis de rester dynamiques et d'adapter le suivi longitudinal afin de limiter les pertes d'informations ainsi que les abandons qui pouvaient aussi être liés aux craintes ou incompréhensions face à notre apport scientifique.

Lors de la première rencontre avec les agro-éleveurs participants, une fiche élevage contenant l'ensemble des informations environnementales et socioéconomiques de l'exploitation a été complétée. Les agro-éleveurs ont par la suite été très impliqués tout au long de l'étude. Fortement sollicités lors des visites mensuelles mais également lors de nos absences (période inter-mission de prélèvements), ils nous ont permis d'obtenir des informations sur l'état de santé général des bovins de chaque village de l'étude (maladie, avortements, etc.) et ce tout au long du suivi. Des informations précises sur les introductions de nouveaux animaux ont été recueillies de la même manière (date, lieu d'origine, commerce classique ou *kapsile*).

A l'origine, 6 villages avaient été sélectionnés et enquêtés mais malgré nos efforts, 2 villages ont abandonné relativement tôt dans le suivi (février). Après réflexion, nous avons fait le choix de ne pas les remplacer afin de pouvoir apporter une attention particulière aux villages restants et ainsi les maintenir plus aisément dans le suivi.

ANNEXE 3 : MODELE DETERMINISTE A COMPARTIMENTS

De manière générale, avant toute épidémie ou épizootie (i.e. au temps t), une population se compose d'individus sensibles (**S**) aux pathogènes. Lorsqu'un pathogène est introduit au sein de la population sensible (i.e. au temps $t+1$) certains individus se contaminent et deviennent infectés et infectieux (**I**). Après cette période d'infectivité définie selon le pathogène d'étude, le système immunitaire de l'hôte infecté permet son rétablissement (**R**) (i.e. sa guérison). Dans certains cas, un état de latence, correspondant à la durée d'incubation spécifique au pathogène d'étude et au cours de laquelle l'individu est exposé (**E**) au pathogène sans pour autant en être infectieux, peut être considérée.

Dans notre étude, deux populations sont étudiées : les hôtes (i.e. bovins) et les vecteurs (i.e. moustiques).

La population bovine étudiée est composée d'individus : **S**, **E**, **I** et **R** vis-à-vis de l'infection par le VFVR. Dans le cas présent, les individus hôtes rétablis de l'infection par le VFVR sont des animaux immunisés à vie (i.e. immunité non-réversible : le passage de l'état **R** vers l'état **S** est impossible). Les résultats présentés par le Chapitre 2 nous permettent d'assumer que la population (N_H) reste constante à chaque pas de temps. Ainsi : $N_H = S_H + E_H + I_H + R_H$.

Chez les vecteurs, les individus restent infectés et infectieux toute leur vie. Aucun individu ne peut donc s'immuniser au sein de cette population. La population se compose d'adultes nullipares (**N**, qui n'ont pas encore pris de repas de sang depuis l'émergence), d'adultes pares non infectés (**S**), infectés mais non infectieux (**E**, période d'incubation extrinsèque) et infectés et infectieux (**I**). Le modèle représente la proportion d'individus dans chacun de ces états de santé, ainsi : $N_V + S_V + E_V + I_V = 1$

Des paramètres issus de la bibliographie et des données de capture entomologique ainsi que des enquêtes sérologiques, virologiques et sociologiques réalisées dans la zone d'étude nous ont permis de quantifier ces changements d'états.

Résumé

La fièvre de la Vallée du Rift (FVR) est une arbovirose zoonotique décrite pour la première fois en 1930 au Kenya. Transmise principalement entre ruminants par des moustiques des genres *Aedes*, *Culex* et *Anopheles*, elle peut aussi se transmettre à l'homme par contact direct avec des produits d'avortement ou des fluides corporels d'animaux virémiques. Cette maladie a été décrite dans de nombreux pays d'Afrique ainsi que sur la péninsule arabique et dans l'Océan Indien. La circulation du virus de la FVR (VFVR) a été décrite dans 3 écosystèmes distincts : (i) les zones semi-arides sud- et est-africaines, (ii) les mares temporaires des zones arides, (iii) les zones irriguées adjacentes à de grands fleuves. Au sein de chacun de ces écosystèmes, le rôle des mouvements d'animaux dans l'introduction du VFVR et des moustiques vecteurs dans sa transmission ont fortement été mis en avant. Malgré l'existence de modèles statistiques pouvant prédire l'émergence du VFVR en Afrique de l'est notamment grâce au niveau de pluviométrie, les mécanismes de transmissions en jeu dans les autres régions sont encore incertains. L'apparition de foyers dans un écosystème tempéré et montagneux de Madagascar, où les espèces et abondances vectorielles ne sont pas favorables à la persistance du VFVR, suscite des interrogations quant à ces mécanismes.

L'objectif de cette thèse est d'identifier les facteurs et les processus épidémiologiques permettant la circulation récurrente du VFVR dans un écosystème tempéré de Madagascar. L'étude a pris en considération les pratiques socio-économiques ainsi que les principaux moustiques vecteurs du virus de la zone tempérée des hautes terres malgaches. Les principaux modes de diffusion du virus entre bovins ont été étudiés au cours de 3 années de suivi sérologique. Un modèle mathématique calibré sur la base de nombreuses données empiriques collectées dans cette zone est proposé. Deux pratiques commerciales ont pu être distinguées : le commerce classique et une pratique traditionnelle de troc. Les résultats de l'analyse suggèrent une implication différente de ces deux pratiques dans la circulation du VFVR. Alors que le commerce pourrait permettre l'introduction du virus, la pratique du troc serait quant à elle le support de la circulation au sein de la zone. Un modèle déterministe est construit afin de comparer quatre scénarios pouvant expliquer la circulation virale dans cet écosystème peu favorable. Les résultats suggèrent que, si la transmission vectorielle reste la principale voie de transmission dans cet écosystème inhabituel, la transmission directe lors du vêlage de vaches virémiques pourrait également jouer un rôle. La circulation du VFVR est de plus favorisée par les pratiques socio-économiques de la zone qui permettent, malgré la saison sèche, l'exposition des bovins introduits et potentiellement virémiques aux moustiques vecteurs.

Mots clés : Fièvre de la Vallée du Rift, Analyse de réseaux sociaux (SNA), *Culex*, *Anopheles*, Gîte larvaire, Rizières, Modélisation, Epidémiologie, Ecosystème, Hautes terres, Madagascar.

Abstract

Rift Valley fever (RVF) is a zoonotic disease first described in 1930 in Kenya. Primarily transmitted between ruminant by mosquitoes of *Aedes*, *Culex* and *Anopheles* genus, it can also be transmitted to humans by direct contact with abortion products or body fluids of viraemic animals. This disease has been described in many African countries, in the Arabian Peninsula and the Indian Ocean. The circulation of RVF virus (RVFV) has been reported in three ecosystems: (i) semi-arid areas of South and East Africa, (ii) temporary ponds in arid areas, (iii) irrigated areas near large rivers. Within each of these ecosystems, the role of animal movements in the introduction of RVFV and that of mosquitoes in virus transmission has been strongly emphasized. Despite the existence of statistical models that predict the emergence of RVFV in East Africa based on rainfall level, the transmission mechanisms involved in other areas are still uncertain. The occurrence of an outbreak in a temperate and mountainous ecosystem of Madagascar, where the species and vector abundances are unfavorable to the persistence of RVFV, raises questions about these mechanisms.

The objective of this thesis is to identify the factors and the epidemiological processes that support the RVFV recurrent circulation in a temperate ecosystem of Madagascar. The study took into account the socio-economic practices as well as major mosquito vectors of the area. The main modes of virus spread between cattle were studied during a three years serological follow-up. A mathematical model was elaborated and calibrated using empirical and field data collected in the area. Two cattle exchange practices could be distinguished: the usual trade and a traditional practice of barter. The results of the analysis suggest a different impact of these two practices in RVFV circulation. While trade may allow virus introduction, the barter practice would support its spread within the area. A deterministic model was built to compare four scenarios that could explain the recurrent virus circulation in this unfavorable ecosystem. Results suggest that, if the vector-based transmission remains the main transmission mode, direct transmission from viraemic cows at calving could also play a role. RVFV circulation is favored by socio-economic practices of the area that led, despite the dry season, to the exposure of introduced, and potentially viraemic, cattle to vectors.

Key words: Rift Valley fever, Social network analyses (SNA), *Culex*, *Anopheles*, Larval habitat, Rice field, Modelling, Epidemiology, Ecosystem, Highlands, Madagascar.